Zur Diagnostik der gliadin-induzierten Cöliakie

Karsten Harms

1968

Aus der 1. Kinderabteilung des Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt Prof. Dr. H. Hilber

Zur Diagnostik der gliadin-induzierten Cöliakie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Karsten Harms

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hilber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. F. Holle
Tag d.med.Prüfung:	9. 4. 1968

Uni-Druck, München 13

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zum Krankheitsbegriff "Cöliakie"	1
Das klinische Bild der gliadin-induzierten Cöliakie	5
Differentialdiagnose der gliadin-induzierten Cöliakie	8
Laboratoriumsuntersuchungen und -befunde bei der gliadin-induzierten Cöliakie	10
Eigene Untersuchungen	
Vorbemerkungen	16
Methode	18
Material	20
Kasuistik	25
Abbildungen	45
Ergebnisse	47
Diskussion	48
Zusammenfassung	57
Literaturverzeichnis	60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0092

Zum Krankheitsbegriff "Cöliakie"

Im Jahre 1888 beschrieb der englische Kinderarzt Samuel Gee unter dem Titel "On the celiac affection" (1) zum ersten Mal ein Krankheitsbild, dessen wesentliche Merkmale ein großes Abdomen, bei körperlicher Unterentwicklung und muskulärer Hypotonie, sowie die Entleerung heller, übelriechender und voluminöser Stühle waren. Die Bezeichnung "celiac affection" bedeutete soviel wie Erkrankung des Bauches, Erkrankung der Gedärme und war der Ursprung unseres Wortes "Cöliakie". Gee machte bereits Diätvorschläge und empfahl wenig Mehl zu füttern, hielt allerdings auch Mais, Reis und Sago für schädlich.

1908 sah Herter (2) in New York die Ursache der Erkankung in einem Persistieren der Darmflora des Brustkindes und führte die auch in Deutschland später gebräuchliche Bezeichnung "intestinaler Infantilismus" ein. "Infant" ist das amerikanische Wort für Säugling. Herter stellte ebenfalls fest, daß cöliakiekranke Kinder am ehesten Eiweiß, weniger gut Lipide und Kohlehydrate schlecht vertragen.

1909 machte Heubner (3) die Erkankung in Deutschland bekannt und bezeichnete sie als "schwere Verdauungsinsuffizienz beim Kinde jenseits des Säuglingsalters".

In der Folge wurden sich widersprechende Diäten vorgeschlagen. Erst das konsequente Vermeiden von Kohlehydraten, wie es Howland (4) 1921 empfahl, die Einführung der Bananendiät durch Sidney Haas (5) in New York und die mehlfreie Früchte-Gemüse-Buttermilchdiät durch Fanconi (6) 1928, erbrachte den Beweis, daß die Erkrankung heilbar ist

und nahm ihr viel von ihrem Schrecken. In diese Zeit fällt eine unbemerkt gebliebene Empfehlung von Kerely und Craig (1924), Milch mit reiner Stärke zu füttern. (Zit. nach Krainick).(7)

1935 hielten Verzar (8) und Brown (9) Störungen der Phosphorilierungsvorgänge in der Darmschleimhaut, die zur mangelhaften Kohlehydrat- und Fettresorption führen sollten, für das Wesen der Krankheit. Übergeordnet wurde eine Nebennierenrindeninsuffizienz angenommen. An Ratten ließen sich Cöliakiesymptome durch Vorbehandlung mit Monojodessigsäure provozieren. Ein Percorten-behandelter Patient zeigte eine deutliche Minderung der Steatorrhoe und klinische Besserung (Zit. nach Hottinger). Diese Erfolge konnten nur von wenigen Autoren bestätigt werden. Obwohl Verzars Vorstellungen Hypothese blieben, kommt ihm doch zweifellos das Verdienst zu, erstmalig eine Störung enzymatischer Vorgänge in der Schleimhaut in Erwägung gezogen zu haben.

In den 30-iger Jahren stellte sich heraus, daß Cöliakie-Symptome verschiedene Ursachen haben können, und es entstand der Begriff des "Cöliakie-Syndroms". Fanconi, Uehlinger und Knauer (10) sowie Dorothy Andersen (11) grenzten die cystische Pankreasfibrose von der idiopathischen Cöliakie ab (1936 - 1939). In den letzten beiden Jahrzehnten ist der Begriff des Cöliakie-Syndroms erheblich weiter differenziert worden (s. Differentialdiagnose).

Nachdem D. Andersen (12) und Sheldon (13) sowie Lowe und May (14) eine angeborene Stärkeintoleranz und einen Amylasemangel als Ursache der meisten Cöliakiefälle annahmen und auch Haas 1950 (15) noch eine glykosidartige, enterotoxische Substanz, die auf Grund einer fehlerhaften

Enzymwirkung oder besonderer bakterieller Einflüsse entstanden sein sollte, als auslösendes Agens ansah, brachte der Holländer W. K.Dicke im Jahre 1950 (16) mit der Entdeckung des "schädlichen Weizenfaktors" einen wesentlichen Fortschritt in die Cöliakieforschung. Dicke erkannte, daß Maismehl, Reismehl und Kartoffeln gut vertragen wurden, während Weizen- und Roggenmehl die Fettausscheidung wesentlich steigerten und die Cöliakiesymptome verschlimmerten. Weizenmehl war schädlich, reine Weizenstärke wurde gut vertragen. Weijers, Dicke und van de Kamer (17) lösten daraufhin aus dem Weizenkleber, dem Gluten, mit Äthylalkohol das Gliadin heraus, das - wie sich herausstellte - bei Cöliakiekranken der krankmachende Faktor ist. Der Kleberrückstand, das Glutenin, verhielt sich indifferent. Das Gliadin ist ein aus acht Eiweißkomponenten bestehendes Prolamin (18), das zu etwa 47 % aus Glutamin und zu ca 12 % aus Prolin besteht. Letzteres soll für die Alkohollöslichkeit verantwortlich sein. Der Entzug des Gliadins aus der Nahrung vermochte Cöliakiekranke vollständig zu heilen. Diese Erkenntnis ist Allgemeingut geworden. Außer dem im Weizen und Roggen vorkommenden Gliadin werden auch dem chemisch verwandten Hordein der Gerste und dem Avenin im Haferkleber eine cöliakieverschlimmernde Wirkung zugesprochen.

1958 fand E. Berger (19) komplementbindende Antikörper gegen Gliadin und Avenin im Serum Cöliakiekranker. In der Folge gelang ihm auch der Antikörpernachweis im Stuhl und an den Darmepithelzellen. Er und Freudenberg (20, 21) äusserten daraufhin die Vermutung, daß es sich bei der Cöliakie um einen allergischen bzw. hyperergischen Vorgang an der Dünndarmschleimhaut handele, wobei das Gliadin als Antigen wirksam ist.

Gliadinantikörper konnten wenige Jahre später auch mit dem Hämagglutinationshemmungstest nach Boyden (22) und dem doppelten Agrargeldiffusionstest nach Ouchterlony (23) nachgewiesen werden.

Da jedoch gelegentlich auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen und Gesunden Gliadin-Antikörper gefunden wurden, keine Hautreaktion auf Gliadin vorkam und eine Cortisontherapie meist erfolglos war, lehnen viele Autoren heute die Allergiehypothese ab. Sie nehmen vielmehr einen Mangel oder vollständiges Fehlen des gliadinspaltenden Enzyms der Dünndarmschleimhaut an, der dazu führt, daß sich Gliadin oder Teile desselben in unphysiologisch großer Menge anhäuft und die Dünndarmschleimhaut direkt schädigt (24, 25).

Frazer zeigte, daß peptisch-tryptisch vorbehandeltes und ultrazentrifugiertes Gluten (sogenannte Fraktion III) bei Cöliakiekranken dieselben Symptome hervorruft wie das unveränderte Gluten (26). Weijers und van de Kamer (27) konnten im Serum Cöliakiekranker eine signifikante Vermehrung des peptidgebundenen Glutamins nachweisen, während Grüttner (28) bei der gleichen Krankheit eine auffallende Vermehrung eines papierchromatographisch schnell wandernden Serumpeptids fand. Wenn auch nicht bezweifelt werden kann, daß diese Befunde mit der gliadininduzierten Cöliakie in Zusammenhang stehen, so ist ihre Bedeutung hinsichtlich der Pathogenese noch ungeklärt. Das postulierte Enzym, das bei der Cöliakie vermindert sein bzw. fehlen soll, konnte noch nicht gefunden werden. Damit stehen sich heute die Allergiehypothese und die Enzymmangeltheorie gegenüber (s. auch Diskussion).

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erfassung der morphologischen Veränderungen bei der Cöliakie stellte die

Dünndarmbiopsie dar (29, 30), nachdem die postmortale histologische Untersuchung versagt hatte. Die mittels einer besonders konstruierten Sonde gewonnene Dünndarmschleimhaut zeigt - unter der Lupe, lichtmikroskopisch, elektronenmikroskopisch und histochemisch betrachtet - typische Veränderungen. Diese bestehen im wesentlichen in einer subtotalen bis totalen Zottenatrophie, Verschwinden des enzymhaltigen Bürstensaums, Epitheldefekten der Schleimhaut, Verdickungen der lamina propria und Rundzellinfiltraten. Die Abhängigkeiten solcher Veränderungen vom Einfluß des Gliadins konnte mittels bioptischer Verlaufskontrollen sowohl für die gliadininduzierte kindliche Cöliakie wie die einheimische Erwachsenensprue bestätigt werden. - (31, 32, 33, 34)

Es liegen Beobachtungen von familiären Häufungen vor, ohne daß sich daraus ein bestimmter Erbgang ableiten ließe.(35, 36)

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der gliadin-induzierten Cöliakie stützt sich auf folgende Hauptpunkte:

1. das klinische Bild
2. Laboruntersuchungen
3. den Nachweis der Gliadinunverträglichkeit über Gliadinentzug und -belastung

Das klinische Bild

In ausgeprägten Fällen mit den klassischen von Gee erstmals beschriebenen Symptomen wird jeder Kinderarzt heute

sofort an dieses Leiden denken und sein weiteres diagnostisches und therapeutisches Handeln danach ausrichten. Zum ausgeprägten klinischen Bild gehören:

a) die typische Anamnese:
Nachdem das Kind zunächst gut gedieh, wird die Mutter durch Gewichtsstillstand und später Gewichtsverlust beunruhigt. Scheinbar grundlos verliert das Kind seinen Frohsinn, wird ängstlich, weinerlich, empfindlich, mißtrauisch, abweisend und gelegentlich apathisch. Es mag nicht mehr essen, zeigt manchmal einen ausgesprochenen Widerwillen gegen die sonst gewohnten Speisen und erbricht hin und wieder. Überdies fällt auf, daß nahezu jede Windel übelriechenden Stuhl enthält. Die Stuhlmenge kontrastiert ganz offensichtlich zur geringen Nahrungsaufnahme. In schweren, fortgeschrittenen Fällen werden häufig große Massen eines fettglänzenden, grauweißlichen breiigen Stuhles entleert. Neben schleichend sich entwickelnden Formen gibt es solche, deren Beginn mit einem akuten Ereignis in Zusammenhang gebracht wird, z. B. einer fieberhaften Enteritis oder einer akuten Bronchitis. Gelegentlich wird auch von gehäuften Durchfällen und Erbrechen in der frühen Säuglingszeit berichtet. - Wenn das Kind dann nach einigen Monaten in die Klinik kommt, können wir folgende Symptome finden:

b) ein großes, schwappendes Abdomen (Pseudoascites mit Undulationsphänomen), das im Kontrast zur

c) hochgradigen Abmagerung des übrigen Körpers, insbesondere der Extremitäten steht (Tabakbeutelgesäß).

d) Muskelhypotonie und Bewegungsarmut

e) ein auffallendes psychisches Verhalten (s. Anamnese)

f) Gesichtsblässe

g) Ödeme

h) Appetitlosigkeit

i) hin und wieder Erbrechen und

k) die Entleerung massiger, übelriechender, heller, fettglänzender Stühle.

Während Heubner noch von einer schweren Verdauungsinsuffizienz beim Kinde jenseits der Säuglingszeit sprach, häuften sich seit Dickes Entdeckung die Berichte über Erkrankungen in der Säuglingszeit, mit Beginn im 2. Lebenshalbjahr.

Häufig gelangen heute Kinder ins Krankenhaus, bei denen neben einer Gedeihstörung hin und wieder Durchfälle geschildert werden, und wo die oben dargestellten Symptome nur angedeutet oder zum Teil auch gar nicht vorhanden sind. In diesen Fällen kann es sich um Abortiv- oder Schwachformen bzw. beginnende gliadininduzierte Cöliakien handeln.

Hier treten nun differentialdiagnostische Überlegungen in den Vordergrund. Es gilt andere mit gestörter Dünndarmresorption einhergehende Erkrankungen, die zum Teil das "Cöliakie-Syndrom" hervorrufen, von der eigentlichen gliadininduzierten Cöliakie abzutrennen.

Differentialdiagnose

(in Anlehnung an H. Berger (37), Käser (38) und Booth (39))

1. Cystische Pankreasfibrose
2. Isolierter Mangel an Pankreasfermenten
3. Exsudative Enteropathien
4. Enterale Enzymopathien (Invertase-, Amylase-, Saccharase-, Maltase- und Lactasemangel)
5. Darmallergien (Kuhmilch, Ei, Karotten, Orangen und andere Nahrungsmittel)
6. Chronische Fehlernährung (Kwashiorkor, Ziegenmilchernährung)
7. Bakterielle Enteritiden
8. chronische abdominelle Entzündungen (TBC, Enteritis regionalis, Jejunitis, Ileitis, Leberlues)
9. Parasitosen (Lambliassis, Askaridiasis, Trichocephalus- und Dibotriocephalus latus-Befall)
10. Abdominelle Tumoren
11. Infiltrative Prozesse (Whipplesche Erkrankung, Sklerodermie, Leukämie, Lymphogranulomatose, Amyloidose)
12. Abdominelle Anomalien (Malrotation, blinde Schlingen, Fisteln, Divertikulosen, Megacolon)
13. Pica (das Essen abnormer Gegenstände)
14. Vasculär bedingte Resorptionsstörungen (Einengung der Mesenterialarterie)
15. Feersche Neurose
16. Morbus Addison
17. Hypoparathyreoidismus
18. A-beta-Lipoproteinämie
19. Megaloblastäre Anämien
20. Konstitutioneller Minderwuchs
21. Andere sehr seltene Formen.

Ein Großteil dieser differentialdiagnostischen Tabelle kann schnell und leicht ausgeschlossen werden, während andere Erkrankungen erst bei pathologisch ausfallenden Labor- und Röntgenbefunden Erwägung finden.

Beim Säugling und Kleinkind ist eine anamnestisch länger gehende Gedeihstörung mit gelegentlichen Durchfällen und ohne Fieber immer verdächtig auf eine gliadininduzierte Cöliakie. Wahrscheinlichmachen bzw. beweisen lassen sich jedoch diese Schwachformen erst über den Weg weiterer Laboruntersuchungen und Diäterfolge.

Laboratoriumsuntersuchungen und Laborbefunde

Die Mehrzahl der Untersuchungen sind an ein Krankenhaus und Speziallaboratorien gebunden. Im Folgenden sollen die bei der Cöliakie möglichen pathologischen Laborbefunde aufgeführt und wesentliche Untersuchungsmethoden kurz erläutert werden. (In Anlehnung an Käser (38))

1. Stuhluntersuchung
   - erhöhtes Stuhlgewicht auf Grund einer Steatorrhoe (Färbung mit Sudan III)
   - Amylorrhoe (Lugol-Färbung)
   - Proteindiarrhoe (PVP-Test)

2. Blutuntersuchung
   - Anämie (hypochrom seltener hyperchrom). Hypochrom auf Grund einer mangelhaften Eisenresorption. Bei längerer Dauer der Erkrankung kann sich über eine mangelhafte Vit. B_{12}-Resorption eine perniciosa-ähnliche hyperchrome Anämie einstellen.
   - Normo-Hypoproteinämie
   - Normo-Hypocholesterinämie
   - erniedrigter Spiegel der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K)
   - erniedrigter Folsäurespiegel
   - normaler bis erniedrigter Blutzucker
   - Normo- bis Hypocalcämie
   - normaler bis erniedrigter Phosphorspiegel
   - Normo- bis Hypokaliämie
   - verminderte alkalische Reserve

Alkaliverlust durch den Stuhl und die vermehrte Bildung organischer Säuren bringt eine Verminderung von Kalium und Natrium im Blut mit sich und führt zur intermediären Acidose.

3. Radiologische Untersuchung

Skelett: Kalkarmes Skelett (nach Reparation Wachstumsstreifen). Selten floride Spätrachitis bei längerer Vit.-D-Resorptionsstörung.

Abdomen: Die röntgenologischen Befunde hinsichtlich der Abdomenleeraufnahme und der Kontrastdarstellung des Darmes variieren außerordentlich. Hin und wieder zeigen sich auf der Übersichtsaufnahme geblähte Darmschlingen bis zu einem ileusähnlichen Bild mit Spiegelbildungen. Motilitätsstörungen mit beschleunigter Passage und wechselnd weiten Schlingen können gefunden werden. In ausgeprägten Fällen ist kein Schleimhautrelief mehr zu erkennen. Klecksige Restfüllungen, sogenanntes Schneeflockengestöber werden häufiger beobachtet. - Bei längerer Krankheitsdauer, ausgeprägten Krankheitsformen und der Erwachsenensprue finden sich diese Veränderungen

eher als bei den frühkindlichen Cöliakien, deren röntgenologische Symptomatologie im allgemeinen uncharakteristischer ist.

4. Der Nachweis der gestörten Dünndarmresorption

a) Glukosebelastungstest:

Nach oraler Gabe von 2 g Glukose pro kg Körpergewicht hängt der Anstieg der Blutzuckerkurve um normalerweise mindestens 50 mg% in 1 1/2 Stunden unter anderem von einer intakten Dünndarmschleimhaut ab. Besteht jedoch in der Leber ein Glykogenmangel, so wird die resorbierte Glukose sehr rasch vom Blut in die Leberzelle abwandern, und wir vermissen einen signifikanten Blutzuckeranstieg, obwohl die Dünndarmschleimhaut gesund ist. Um dieser Fehlerquelle möglichst aus dem Weg zu gehen, sollte 5 Tage vor der Glukosebelastung mit der zusätzlichen Fütterung von reichlich Kohlehydraten begonnen werden, damit ein mögliches Glykogendefizit der Leber behoben wird.

b) Xylosebelastungsversuch

Die Pentose Xylose findet sich normalerweise nicht im Organismus. Daraus ergibt sich - im Vergleich zur Glukose - ein Vorteil für den Resorptionstest. Körpereigene Substanz kann nicht interferieren. Xylose wird, soweit resorbiert, in unveränderter Form wieder im Urin ausgeschieden. Nach Verabreichung von 15 g d-Xylose pro m^2 Körperoberfläche wird die in den nächsten 5 Stunden im Urin wieder ausgeschiedene Menge be-

stimmt. Bei normaler Nierenfunktion und Darmgesunden erscheinen in dieser Zeit 25 % und mehr der gefütterten D-Xylose im Urin. Allerdings haben darmgesunde Kinder auch nur 9 % wieder ausgeschieden (40), was jedoch eine seltene Extremvariante bedeutet. Bei fehlerhafter Dünndarmresorption finden sich Werte um 7 - 9 %. 15 % erscheinen als kritische Grenze.

c) Vitamin-A-Belastungstest

Als fettlösliches Vitamin ist die Vitamin-A-Resorption von der Fettresorption abhängig. Bei einer kranken Dünndarmschleimhaut mit gestörter Fettresorption finden wir also nach oraler Vitamin-A-Verabreichung einen flacheren Blut-Vitamin-A-Spiegel als bei Gesunden.

d) Lipiodoltest (nach Silvermann) (41)

Dieser Test hat besonders Eingang in die Diagnostik der cystischen Pankreasfibrose gefunden, kann jedoch auch bei ausreichender Pankreasfermentbildung pathologisch ausfallen, wenn die Jodresorption durch eine defekte Dünndarmschleimhaut gestört ist. Da die cystische Pankreasfibrose auch auf anderem Wege bestätigt oder ausgeschlossen werden kann und muß, kommt dem Lipiodoltest in der Diagnostik der Dünndarmresorptionsstörungen eine gewisse Bedeutung zu (s. auch eigene Beobachtung).

e) Fettretentionskoeffizient (42)

Da die unter dem Mikroskop abgeschätzte Stuhlfettmenge recht ungenau ist, sollte möglichst eine quantitative Fettbestimmung durchgeführt werden. Der Fettretentionskoeffizient stellt einen guten Maßstab für den Grad der Steatorrhoe dar. Er errechnet sich wie folgt:

Fettretentionskoeffizient =

$$100 \times \frac{\text{aufgenommenes - ausgeschiedenes Fett}}{\text{aufgenommenes Fett}}$$

Er beträgt bei darmgesunden 95 % und ist bei Kindern mit einer ausgeprägten Cöliakie erheblich niedriger. Die Bestimmung sollte immer über mehrere Tage durchgeführt und dann der Mittelwert errechnet werden.

f) Stuhlfettbestimmung unter gliadinhaltiger und gliadinfreier Diät

g) Gliadintoleranztest (nach Weijers und van de Kamer) (43)

Diese Methode wird vor allem von ihren Initiatoren angewendet und ist mit einem erhöhten Aufwand verbunden. Nach peroraler Gliadinbelastung (350 mg/kg Körpergewicht) soll es bei der Erwachsenensprue und der kindlichen Cöliakie zu einem Anstieg des peptidgebundenen Glutamins im Serum um mindestens 40 % kommen.

h) Peptidchromatographie (nach Grüttner) (44)

Hier wird im Serum Cöliakie-Kranker nach Verabreichung von Gliadin zu einem hohen Prozentsatz eine signifikante Vermehrung eines schnell wandernden Serumpeptids papierchromatographisch nachgewiesen. Auch diese Methode ist im wesentlichen an seinen Erstbeschreiber gebunden.

i) Die Mucosabiopsie

Die Mucosabiopsie hat im Laufe der letzten Jahre vor allem im Ausland immer größere Bedeutung gewonnen. In eine kleine mit einem offenen Fenster versehene

Kapsel (z. B. Kugler-Crosby-Kapsel), die an einer Sonde befestigt ist und an dieser peroral in das Duodenum oder Jejunum gelangt, wird die Darmschleimhaut über einen Unterdruck hineingesaugt und mit einem hinter dem Fenster rotierenden Messer abgeschnitten. Damit ist die Kapsel geschlossen und kann mit der Schleimhautprobe wieder an die Oberfläche gezogen werden. Nach der stereomikroskopischen Betrachtung des Nativpräparates wird die lichtmikroskopische und eventuelle elektronenmikroskopische Untersuchung angeschlossen. Hier zeigen sich dann bei Cöliakie-Kranken die eingangs skizzierten Veränderungen. Bei dieser Form der Blindbiopsie sind jedoch einige Komplikationen möglich:

1. Es wird keine Schleimhaut gewonnen,
2. die Kapsel "schießt" ausgerechnet an einer gesunden Schleimhautinsel, so daß ein falsches Bild vom Zustand des Gesamtdarmes entsteht,
3. das Postbiopsiefieber als Ausdruck einer lokalisierten Peritonitis im Bereich der Gegend der Gewebsentnahme,
4. die Darmblutung und
5. die Darmperforation, die bei zu tiefer Schnittführung vorkommen kann.

Als letzte diagnostische Hilfsmittel stehen uns heute noch die verschiedenen Möglichkeiten des

k) Antikörpernachweises

zur Verfügung.

1. Der Nachweis komplementbindender Antikörper nach E. Berger (21)
2. Der Antikörpernachweis durch den Hämagglutinationshemmungstest nach Boyden (22)

3. Der Nachweis präzipitierender Antikörper im doppelten Agargeldiffusionstest nach Ouchterlony (23).

Mit den Ergebnissen der oben genannten Untersuchungen und deren sachkundiger Bewertung lassen sich neue Steinchen zum Diagnosegebäude "gliadin-induzierte Cöliakie" hinzutragen. Sie können die Diagnose sehr wahrscheinlich machen oder nahezu sichern. Die letzte Bestätigung erfolgt durch den klinischen Nachweis der Gliadinunverträglichkeit, d. h. durch Diäterfolge bzw. Rückfälle bei Belastung mit Gliadin.

Als sehr brauchbar hat sich in diesem Zusammenhang die quantitative Stuhlfettbestimmung (s. f.) unter gliadinhaltiger und gliadinfreier Ernährung gezeigt. Nach einer Periode gliadinfreier Ernährung kommt es in der Regel bei erneuter Gliadinexposition zu einem Anstieg der absoluten Stuhlfettmenge. Dieser Anstieg kann verschieden rasch auftreten, nach Angaben von Hottinger (45) umso verspäteter, je häufiger die Zahl der Expositionen ist.

Eigene Untersuchungen

Vorbemerkungen:

Seit wir die Ursache der idiopathischen Cöliakie kennen, könnte man theoretisch meinen, daß sich eine solche Diagnose nach Gliadinentzug und -exposition leicht stellen ließe, ohne daß es eines komplizierten Untersuchungsapparates bedürfe. Dies trifft wohl in einigen besonders eindeutigen und schweren Fällen zu. Bei der Mehrzahl der heute im Krankenhaus anzutreffenden leichteren Erkrankungsformen kann man Wochen und Monate lang über die Diagnose im Zweifel sein. Ein kleiner unbemerkt gebliebener Diätfehler vermag das ganze diagnostische Konzept zu verderben. Außerdem muß man wissen, daß sich ein Diäterfolg erst nach Wochen einstellen kann, so daß mancher behandelne Arzt die Diagnose "Cöliakie" vorzeitig und entmutigt aufgibt. Bestehen jedoch mehrere diagnostische Hinweise - je zahlreicher sie sind, umso besser - dann werden wir uns durch scheinbare Mißerfolge zu Beginn der Behandlung nicht irritieren lassen. Im weiteren Verlauf können jedoch erneut Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose aufkommen, nämlich dann, wenn nach monatelanger erfolgreicher Diät das Gliadin scheinbar wieder toleriert wird, d. h. wenn die Stühle normal geformt bleiben und keine signifikante Fettvermehrung zeigen (39, 45). Hier braucht die Darmschleimhaut trotzdem noch nicht intakt zu sein. Dies wird durch bioptische Befunde belegt. Die Weitergabe der Normalkost kann in solchen Fällen einen kaum merkbaren schädigenden Einfluß auf die Darmschleimhaut und damit den Gesamtorganismus beibehalten, was vor allem

in einem verminderten Längenwachstum sichtbaren Ausdruck finden soll (46). Auch in solchen Fällen könnten aussagekräftige diagnostische Hinweise den Arzt darin bestärken, die Diät trotz scheinbaren Wohlbefindens fortzusetzen.

Die klinische Beobachtung des Wechsels zwischen Diät und Exposition zur Klärung der Diagnose nimmt viel Zeit in Anspruch. Eltern, Kinder und Ärzte sind sich jedoch in dem Wunsch einig, den stationären Aufenthalt so kurz wie möglich dauern zu lassen. Wir brauchen also Diagnostika, die uns möglichst früh auf die richtige Diagnose hinführen.

Die Aufgabe der folgenden Untersuchungen ist es, sich einen Eindruck darüber zu verschaffen, welche Bedeutung dem Nachweis präzipitierender Antikörper gegen Gliadin und Kuhmilcheiweiße (Kuhmilch, Molke, Rinderserum und Rindergammaglobulin) für die Diagnose der gliadin-induzierten Cöliakie zukommt. Nach letzteren wurde regelmässig mit gesucht, da diese bei Cöliakiekranken gelegentlich allein oder auch zusammen mit Gliadinantikörpern gefunden wurden.

Ich verdanke die Erlernung der Methode Frau Dr. Annemarie Bürgin-Wolff vom Kinderspital der Universität Basel. Frau Bürgin führte freundlicherweise auch eine Reihe von Kontrolluntersuchungen durch. Ich hielt mich möglichst streng an die im serologischen Labor des Kinderspitals Basel ausgearbeiteten Vorschriften. Nur so war der Vergleich der Untersuchungsergebnisse möglich.

Methode

Die Untersuchungen erfolgten mit einer Mikromodifikation des doppelten Agargeldiffusionstestes nach Ouchterlony (47). Zunächst wird mit dem für diese Zwecke geschaffenen Reinagar der Behringwerke eine 2%ige heisse Lösung hergestellt. Die Lösungsflüssigkeit besteht zur Hälfte aus einem Veronalpuffer nach Michaelis mit einem p_H von 7,4 und zur anderen Häfte aus destilliertem Wasser. Nach Zusatz von Merthiolat^R im Verhältnis 1 : 10 000 zur Hemmung des Bakterienwachstums gibt man ca 4 ccm der heißen Lösung mittels einer Pipette auf einen vorher mit Äther und Alkohol gereinigten Objektträger der Größe 76 x 46 mm. Nach dem Erstarren des Agars drückt man 7 zylindrische Messer (Durchmesser 8 mm), von denen 6 auf einer Scheibe kreisförmig um ein zentrales angebracht sind, in den Agar hinein und erhält so Agarstanzzylinder, die sich leicht mit einer gebogenen Nadel herausheben lassen. (Das Stanzgerät wurde von der Fa. Stöckert in München hergestellt.)

In die nun entstandenen Agarlücken werden peripher die Antigenlösungen in zunehmender Verdünnung und zentral das zu untersuchende unveränderte Patientenserum hineinpipettiert. Es ist darauf zu achten, daß von den konzentrierteren Antigen-Lösungen maximal nur 2 Tropfen in die Löcher gegeben werden, andernfalls diese über osmotische Kräfte ihr Volumen durch Ansaugen von Wasser aus dem Agargel soweit vergrößern können, daß sie die Grenzen der Löcher nicht mehr respektieren, über den Agar fließen und den weiteren Versuchsablauf stören.

Als Antigene dienen Kuhmilch, Molke, Rinderserum, Rinder-Gammaglobulin und Gliadin. Rindergammaglobulin und

Gliadin sind käufliche Produkte der "Biochemicals" in Cleveland U. S. A. Das Gliadin wurde mit Äthylalkohol aus dem Gluten herausgelöst und stellt ein aus 8 Eiweißkomponenten bestehendes Prolamin dar (18). Nach dem Vorschlag von Berger, Bürgin-Wolff und Freudenberg (48) wird es zu 3 % in bidestilliertem Glycerin der Fa. Merck bei einer Temperatur von 38° über 12-24 Stunden gelöst. Verdünnungsflüssigkeit ist aqua dest. Eventuell auftretende Trübungen lassen sich durch Erwärmen und Zusatz von einem Tropfen 1-normaler Kalilauge beseitigen.

Die entfettete, salzverarmte und lyophilisierte Kuhmilch, das ebenfalls lyophilisierte Rinderserum, das käufliche Rindergammaglobulin sowie die mit n/10 Essigsäure von dem Casein befreite und dann gleichermaßen gefriergetrocknete Molke werden im Veronalpuffer (pH 7,4) gelöst und verdünnt.

In einer feuchten Kammer diffundieren dann die Antigene und das Serum, in dem man die entsprechenden Antikörper vermutet, über 48 Stunden aufeinander zu. Sind zugehörige Antikörper vorhanden, dann werden sie an einer umschriebenen Stelle mit dem Antigen zusammentreffen und - im wasserklaren Agargel - in einer weißen Präzipitationslinie ausfallen. Der Treffpunkt hängt von der Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Komponenten bestimmt durch die Molekulargröße ab. Damit eine Präzipitationslinie überhaupt sichtbar wird, ist an umschriebener Stelle ein Minimum ausfallender Präzipitate erforderlich, was nicht unterschritten werden darf. Dieses Minimum ist in geringem Maß auch von der Übung des jeweiligen Betrachters abhängig. Das Sichtbarwerden der Präzipitate hängt außerdem von dem Konzentrationsver-

hältnis zwischen Antigen und Antikörper ab. Ist einer der beiden Faktoren in einer verhältnismäßig viel höheren Konzentration vorhanden, dann wird die Präzipitation nicht mehr in einer feinen Linie erfolgen können, sondern diffus in einem breiteren Bereich. Damit kann die Erkennung einer abgelaufenen Präzipitation unmöglich werden.

Da das Gliadin aus verschiedenen Eiweißkomponenten mit verschiedener Diffusionsgeschwindigkeit im Gel besteht, ist es nicht verwunderlich, wenn hin und wieder mehrere hintereinander gestaffelte Präzipitationslinien auftreten. Dies gilt in gleicher Weise natürlich auch für Kuhmilch, Molke und Rinderserum.

Die Anordnung der Agarlöcher bringt es mit sich, daß sich die Präzipitationslinien in Form eines Sechseckes oder von Teilen eines solchen darstellen.

Nachdem das Präparat 24 Stunden in physiologischer Kochsalzlösung gewässert wurde, wird es unter einem Föhn getrocknet, so daß auf dem Objektträger eine hauchdünne, trockene, durchsichtige Agarschicht entsteht, in der sich die Präzipitationslinien mit Azocarmin G anfärben und besser sichtbar machen lassen.

Material und Ergebnisse

Insgesamt wurden die Seren von 55 Kindern und 2 Erwachsenen einmal oder wiederholt in dieser Weise untersucht.
Bei 30 Kindern und den 2 erwachsenen Patienten ließ sich die Diagnose "gliadin-induzierte Cöliakie" oder

"einheimische Sprue" unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs ausschließen. In 8 Fällen konnte der Krankheitsablauf nicht weiter verfolgt werden, da es sich um von auswärts zugesandte Serumproben handelte. Diese Gruppe (Gruppe 1) setzt sich wie folgt zusammen:

körperlicher Entwicklungsrückstand	6
einmalige vorübergehende Dyspepsie	5
V.a. Milchallergie oder Kohlehydratintoleranz	4
Mucoviscidose	2
Salmonallose	1
operierte Rectumstenose	1
Colitis ulcerosa	2
acetonämisches Erbrechen	1
Pylorusstenose	1
Bronchopneumonie	1
chronische Bronchitis	1
Sinusitis maxillaris	1
Hepatitis	1
vesiko-urethraler Reflux	1
geistiger Entwicklungsrückstand	2
Krampfleiden	1
Neurodermitis	1

Bei der Mehrzahl der auswärtigen Patienten standen Durchfälle im Vordergrund.

Die 2. Gruppe umfaßt diejenigen Kinder, bei denen die Diagnose gliadin-induzierte Cöliakie auf Grund der Anamnese, des klinischen Befundes und Verlaufes, sowie einfacher Laboruntersuchungen (qualitative mikroskopische Stuhluntersuchung, Blutbild, radiologische Untersuchungen) als möglich, wahrscheinlich oder sicher angesehen wurde.

Die Einteilung erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: Eine gliadin-induzierte Cöliakie wird nur dann klinisch als gesichert betrachtet, wenn bei typischer Anamnese und klassischem oder nahezu klassischem klinischen Bild (großes Abdomen, bei hochgradiger Dystrophie, psychische Veränderung, massige, fetthaltige Stühle, Anämie, Osteoporose etc.) eine deutliche Besserung der Symptome nach Gliadinentzug sowie das erneute Auftreten der Krankheitserscheinungen nach mindestens einmaliger Gliadinbelastung festgestellt werden können.

Eine Cöliakie gilt als wahrscheinlich, wenn bei typischer Anamnese und nahezu klassichem klinischen Bild mit der Diät eine auffallende Besserung der genannten Symptome einsetzt.

Für mögliche Cöliakien werden solche Fälle angesehen, bei denen anamnestisch Jedeihstörungen mit gelegentlichen Durchfällen geschildert werden, wo jedoch das klassische klinische Bild nicht voll ausgeprägt ist (fehlender Blähbauch, leichtere psychische Verstimmungen, Fehlen einer konstanten Steatorrhoe etc.) und mit der Diät eine Gewichtszunahme und Normalisierung der Stühle einhergeht. Nach der oben gegebenen Definition kann es sich hier um Schwachformen der Cöliakie handeln.

Die Zahl der möglichen Cöliakien ist natürlicherweise verhältnismäßig am größten. In ihr sind wahrscheinlich auch solche Fälle enthalten, die sich anscheinend unter der Diät bessern, in Wirklichkeit aber gar nicht gliadin-induziert sind. Hier mag dann die Besserung oder Heilung einer anderen Krankheit aus der Cöliakie-Syndromgruppe (z. B. eine Lambliasis) in ungefähr mit dem Diätbeginn zusammenfallen und einen Erfolg der Diät vortäuschen.
Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Zuordnung der 15 Fälle der Gruppe 2 zu dieser Dreiteilung.

Tabelle I

Pat.	C. möglich	wahrscheinlich	sicher
M.G.,wbl. 11 Mo.	+	-	-
S.Z.,wbl. 9 Mo.	-	+	-
R.F.,ml. 10 Mo.	+	-	-
R.G.,wbl. 10 Mo.	+	-	-
S.W.,wbl. 11 Mo.	-	-	+
P.F.,ml. 12 Mo.	-	+	-
C.U.,wbl. 12 Mo.	-	+	-
K.R.,ml. 13 Mo.	+	-	-
G.K.,ml. 10 Mo.	-	+	-
I.M.,ml. 2 J.	+	-	-
C.S.,ml. 8 Mo.	+	-	-
T.B.,ml. 11 Mo.	+	-	-
K.L.,wbl. 8 Mo.	-	-	+
H.R.,ml. 11 Mo.	+	-	-
M.S.,ml. 1 J.8 Mo.	+	-	-

In Tabelle 2 wurden die serologischen Befunde der Gruppe 2 zusammengefaßt.

Tabelle II

Ouchterlonytest

Pat.	Gliadin-AK: Normalkost	Gliadin-AK: Diät	Gliadin-AK: Kontrolle nach versch. Diätdauer	Milch- und RS-eiweiß-AK: Normalkost	Milch- und RS-eiweiß-AK: Diät	Milch- und RS-eiweiß-AK: Kontrolle nach versch. Diätdauer
M.G., wbl. 11 Mo.	—	nach 3 Wo. neg.	nach 10 Wo. neg.	—	nach 3 Wo. 1 L.g.RS	nach 10 Wo. 1 L.g.RS
S.Z., wbl. 9 Mo.	1-2 L.	—	—	neg.	—	—
R.F., ml. 10 Mo.	1 L.	—	—	neg.	—	—
R.G., wbl. 10 Mo.	neg.	—	nach 2 Wo. neg.	neg.	—	nach 2 Wo. neg.
S.W., wbl. 11 Mo.	3 L.	—	—	fragl. 1 L.g.KM	—	—
P.F., ml. 12 Mo.	—	nach 6 Wo. frgl. 1 L.	—	—	nach 6 Wo. 2-3 L.g. KM, 1 L.g. RS, 1 L.g. j-Glob.	—
* C.U., wbl. 12 Mo.	fragl. 1 L.	—	—	2 L.g.KM 2 L.g.Mo 1 L.g.j-Glob.	—	—
K.R., ml. 13 Mo.	1 L.	—	—	4 L.g.KM u.Mo., 3 L. gegen RS	—	—
G.K., ml. 10 Mo.	1 L.	—	—	1 L.g.KM 1 L.g.Mo. 1 L.g.RS	—	—
I.M., ml. 2 J.	neg.	—	—		—	—
C.S., ml. 8 Mo.	neg.	—	nach 11 Wo. 1 L.	neg.	—	n. 11 Wo. fragl. 1 L.g.Mo.
T.B., ml. 11 Mo.	neg.	—	nach 4 Wo. neg.	neg.	—	nach 4 Wo. neg.
K.L., wbl. 8 Mo.	4 L.	—	nach 5 Mo. ohne Diät 4 L.	2 L.g.KM 1 L.g.Mo.	—	nach 5 Mo. ohne Diät neg.
H.R., ml. 11 Mo.	neg.	—	neg.	neg.	—	neg.
M.S., ml. 1 J. 8 Mo.	—	nach 1 Wo. neg.	nach 9 Wo. frgl. 1 L.	—	neg.	neg.

Zeichenerklärung:

Wo = Woche
AK = Antikörper
L = Präzipitationslinie
KM = Kuhmilch
Mo = Molke
RS = Rinderserum
j-Glob. = Gammaglobulin vom Rind

* KBR mit Gliadin (freundlicherweise vom serologischen Labor des Baseler Kinderspitals durchgeführt) positiv von 729-6-561 mit Vorzone

K a s u i s t i k

Im einzelnen sollen lediglich die Krankengeschichten derer aufgeführt werden, bei denen sich präzipitierende Antikörper gegen Gliadin oder mindestens 2 Milch- bzw. Rinderserumeiweiße fanden.

Fall 1

S.Z.,wbl. geb. 4.11.65
stationär vom 2.8.-5.8.,vom 24.8.-2.9. und vom 14.9.-4.11.66

Familienanamnese o. B.

Allgemeine Vorgeschichte: 2. Kind, bei einem Geburtsgewicht von 2750 g angeblich um 3 Wochen nach dem Termin geboren. Zunächst wurde es teilweise gestillt und zusätzlich mit Multival, später Pelargon ernährt. Gemüse- und Obstzufütterungen erfolgten ab der 6. Woche. Im Alter von 7 Wochen machte es eine Dyspepsie durch, die sich nach einer Diät rasch besserte. Vor der Aufnahme bestand die Ernährung in 1 x 250 g Vollmilch, 3 Gemüse- und einer Obstmahlzeit. Guter Esser. Anfangs kräftige Entwicklung.
2 Vigantolstöße von 10 mg Vit. D_3.
Erfolgreiche BCG-Impfung p.p. 1966 3x Quatrovirelon.

Spezielle Vorgeschichte: Bereits im Alter von 8 Wochen fiel bei dem Kind in der Mütterberatung ein geblähter Leib auf. Nach Multival und Pelargon wurde schließlich 2/3 Milch mit Gries gefüttert, ohne daß sich der Befund änderte. Das Kind war dabei freundlich und in seinem Verhalten zunächst unauffällig. Im Juli 66 nahm der Leib deutlich an Umfang zu. Jetzt wurde die Aufnahme aller Milchbreie verweigert. Lediglich die morgendliche Milchflasche sowie mehrere Gemüsemahlzeiten und Obst wurden akzeptiert. Kein Erbrechen.

Stühle 2-3x tgl. angeblich wohl geformt und nicht massig. Das Kind soll auffallend stark und häufig geschwitzt haben. Mit Verdacht auf ein Megacolon wurde es zu uns eingewiesen.

Befund: 9 Monate altes unstillbar schreiendes Mädchen mit einem Gewicht von 8700 g ($\pm$ o) und einer Größe von 69 cm (- 2 cm). Erheblich geblähter Leib, der eine genaue palpatorische Untersuchung unmöglich macht. Die ampulla recti ist voll geformten Stuhls. Noch keine Zahnentwicklung.BKS 12/29. Blutbild: 12,5 g% Hämoglobin, 4,28 Mill.Erythrozyten. Urin unauff.

Nach 1 Mikroklist Entleerung einer großen Menge Stuhls und Gewichtssturz um 700 g! Leib etwas weicher. Im Stuhl ist reichlich Stärke nachweisbar, jedoch kein Fett. Normale Trypsinaktivität. Auf der Abdomenleeraufnahme fällt ein Luftmangel auf. Entlassung bei gemischter Kost mit der Auflage, Pankreoflat ^{R} und Carminativum ^{R} zu verabreichen.

2. Aufenthalt: In der Zwischenzeit unverändertes Abdomen, Gewicht 8450 g. Kind sehr schlecht gelaunt, verweigert jegliche Nahrung und Medikamente. Nach einmaligem Erbrechen war es am Vortag zu wässrigen Durchfällen ohne Fieber gekommen. In den massigen stinkenden und stärkehaltigen Stühlen können keine pathogenen Keime nachgewiesen werden. Bei gemischter Kost und Pankreongabe nimmt das Kind in einer Woche wieder 200 g an Gewicht zu. Im Ouchterlonytest sind zu dieser Zeit 1-2 Linien gegen Gliadin nachweisbar (Abb.1). Wegen einer Varicelleninkubation kommt es zur Entlassung, noch bevor eine Dität einsetzte.

In der Folge verweigerte das Kind zuhause jegliche Nahrung außer Gemüse und Milchbrei, entleerte weiche Stühle und war andererseits auch wieder 2 Tage obstipiert. Es wurde zusehends weinerlicher, setzte sich nicht mehr auf und nahm keinen Anteil mehr an der Umgebung. So kam es zum 3. Aufenthalt.

3. Aufenthalt: Unverändert geblähter Leib. Jetzt Gewicht nur noch 7400 g (-1,7 kg). Osteoporose. Trotz gliadinfreier Diät werden in den ersten 5 Wochen noch massige und weiche Stühle entleert. Außerdem erbricht das Kind gelegentlich. Leider erfolgte keine mikroskopische Stuhluntersuchung mehr. Ab der 6. Woche Besserung des Allgemeinzustandes. Gewichtszunahme und Entleerung von 2 geformten Stühlen tgl. Kein Erbrechen mehr. Rückgang der abdominalen Blähung und Besserung des psychischen Verhaltens.

Fall 2

R.F., ml., geb. 25.10.65, Hb. Nr. 4593/0/6
vom 18.8. bis zum 11.10.66 stationär

Familienanamnese: o.B.

Allgemeine Vorgeschichte: Kind nach normaler Schwangerschaft mit einem Gewicht von 3140 g und einer Größe von 51 cm geboren. P.p., mit 1 Monat und im 2. Lebensmonat 10 mg Vit. D_3. Bislang erkrankte es lediglich an einem Exanthema subitum.

Spezielle Anamnese: P.p. nur wenige Tage mit Muttermilch ernährt. Nach kurzer Nektarmilgabe wurde 2/3 Milch mit Milupa-Haferschleim gefüttert. In der 8. Lebenswoche Beginn mit der Gemüsezufütterung. Der Säugling war immer ein schlechter Esser und erbrach seit Mitte Juni des öfteren, ohne daß dies der Mutter erklärlich war. Kein Fieber, kein Husten, angeblich normale Stühle. Kurz vor der Aufnahme soll das Kind täglich nur 400 g Nahrung zu sich genommen haben, sie sich zu 300 g aus einer 2/3-Milch mit Schleimbeimengung (welcher Art?) und zu 100 g aus Obst und Gemüse zusammensetzte.

Befund: Dürftiger, mißgelaunter, zum Teil heftig schreiender 10 Monate alter Säugling. Gewicht 7400 g (-1,4 kg), Größe 70 cm (- 2 cm). Unauffälliges Abdomen; blaß. Abwech-

selnd weiche und massige mit normal geformten Stühlen und Obstipation. Ab der 2. Woche appetitlos und gelegentliches Erbrechen (Ernährung mit Alete-Juniorenkost, Milanabrei, Griesbrei und Vollmilchmilupa).
Im Stuhl lassen sich bei einmaliger Untersuchung weder Fett noch Stärke nachweisen. Bakteriologisch ist er frei von pathogenen Keimen. Eine cystische Pankreasfibrose kann durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden.
Blutbild: 71 % Hämoglobin, 3,44 Mill. Erythrozyten, unauffälliges weißes Blutbild.
Urin unauffällig. Tb-Proben negativ.
Rö.Thorax: Dichte Hili. Kalkarmes Skelett! Normale Knochenkernentwicklung der Handwurzel.
Ouchterlonytest (bei gemischter Kost): 1 Präzipitationslinie gegen Gliadin (Abb. 2).

Verlauf: Ab der 3. Woche gliadinfreie Diät (Mondaminbrei, Gemüse, Quark-Obst, Mondamin-Vollmilch). Obwohl von diesem Zeitpunkt an nur noch normale Stühle entleert wurden, erbrach das Kind während der kommenden 2 Wochen täglich einmal, meist 1 - 2 Stunden nach der Flaschenmahlzeit. Dennoch besserte sich das psychische Verhalten. Mit Absetzen der Quark-Obstmahlzeit hörte das Erbrechen auf (zu fällig?). In den kommenden 2 Wochen nahm das Kind 800 g (!) an Gewicht zu, wurde freundlich und lustig. Es kam erst wieder zum Gewichtsstillstand, als sich bei 39° Fieber während weniger Tage wässrig-schleimige Stühle und Erbrechen einstellten (Virus-Enteritis?). Nach einer Teepause und ohne spezifische Behandlung normalisierten sich die Stühle rasch wieder. Wenige Tage später wurde das Kind entlassen.

Fall 3

S.W., wbl., geb. 30.7.1964, Hb. Nr. 1688 und 3484
stationär vom 25. 3. bis 2.5. und vom 1. 7. bis 20. 10.1965

Familienanamnese: Vater (58 kg und 162 cm) und Mutter (158 cm und 51 kg) gesund. 3 ältere Geschwister, von denen eines bei der Geburt 1950 g wog, angeblich immer zart blieb und mit 3 Jahren lediglich ein Gewicht von 11 kg hatte.

Allgemeine Vorgeschichte: 4. Kind, nach normaler Schwangerschaft spontan geboren. Geburtsgewicht 3000 g, p. p. mit 8 Wochen und mit 7 Monaten jeweils 5 mg Vit. D_3. Der Säugling soll immer gut getrunken haben und bekam zu Hause zuletzt Haferschleim-Vollmilch, Milana-Vollmilchbrei, Gemüse und Banane. Angeblich normale Stühle. Das Untergewicht beunruhigte die Mutter offensichtlich nicht.

Spezielle Anamnese: Der eigentliche Anlaß zum ersten Krankenhausaufenthalt waren ein starker Husten, Fieber und eine eitrige Konjunktivitis.

1. Aufenthalt:

Befund: Schwerkrank wirkendes, blasses, erheblich untergewichtiges 8 Monate altes Kind. Gewicht 4950 g (-3,5 kg), Größe 65 cm (-5 cm). Das Gewicht entsprach einem 3 Monate alten Kind, die Größe einem 6 Monate altem! Feinblasige Rasselgeräusche über der Lunge, lockerer Husten, eitrige Konjunktivitis. Röntgenologisch multifokale Bronchopneumonie. Röntgenaufnahme der Handwurzel unauffällig. Blutbild: 5 Mill. Erythrozyten, 12,5 g% Hb, 12 600 Leukozyten, regelrecht verteilt. Urin unauffällig. Ionogramm + alkalische Phosphatase im Normbereich. EKG und EEG o. B. Transillumination negativ. Negative Schweißteste. Stuhl auf Trypsin normal. Tuberkulinprobe nach Petruschky negativ. Papierelektrophorese o. B. Tgl. 2-3 normal geformte Stühle. Lipiodoltest nach 18 Stunden pathologisch.

Verlauf: Unter Rondomycin Entfieberung und Abheilung der Bronchopneumonie. In den ersten beiden Wochen jeden zweiten Tag heftiges Erbrechen. Unter 2/3 Milupa, später Voll-

milchmilupa, Flaschengemüse und später Buttermehlbrei nahm das Kind in der 2. Woche 260 g, in der 3. und 4. Woche 340 g und in den folgenden 1 1/2 Wochen 360 g an Gewicht zu. Allerdings wurden jeweils 10 mg Durabolin in der 2. und 4. Woche verabreicht.
Mit dem Ouchterlonytest wurde am Ende der 2. Woche nach Kuhmilch und Rinderserum-Antikörpern gesucht, jedoch mit negativem Ergebnis.

Zwischenanamnese: In den folgenden 2 Monaten periodenweises Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gewichtsstillstand. Heftiges Erbrechen an 3 Tagen hintereinander führte zur Notaufnahme.

2. Aufenthalt: Sehr mitgenommenes dürftiges Kind. Temperatur 38,5°. Otitis media acuta bds. Größe 69 cm (-4 cm), Gewicht 5900 g (- 3,6 kg), = Entlassungsgewicht vom ersten Aufenthalt. Leib nicht gebläht. Schweißteste wieder negativ, Stuhl auf Benzidin negativ. Stuhl bakteriologisch negativ, Blutbild: 11,8 g% Hb, 4,69 Mill. Ery. Weißes Blutbild unauffällig. Urin o. B. Tb-Pflaster negativ. Magenbrei-Passage normal.
Lipiodoltest fraglich positiv. Im Stuhl bei einmaliger Untersuchung mikroskopisch kein Fett- und Stärke-Nachweis.

Verlauf: In der ersten Woche tägliches Erbrechen. In den folgenden 6 Wochen gelegentliches Erbrechen. Bis zum Diätbeginn in der 8. Woche abwechselnd weiche und normal geformte Stühle, 2x täglich. Kind schlecht gelaunt, abweisend.

Ouchterlonytest in der 3. Woche bei gemischter Kost: Fraglich 1 Linie gegen Kuhmilch, 3 Linien gegen Gliadin (s. Abb. 3).
Trotz dieses Ergebnisses wurde die gemischte Kost noch 4 Wochen weitergegeben, wobei es praktisch - auch mit Pankreonzulage - zu keiner Gewichtszunahme kam. Nach wie vor

Erbrechen und weiche Stühle. Eine wiederholte Magenbrei-Passage zeigte diesmal eine rasche Breientleerung. Das Hämoglobin sank bei 5 Mill. Erythrozyten auf 10,3 g% = 64 %, F. I. 0,64!
Mit Diätbeginn fast schlagartig normale Stühle und kein Erbrechen mehr. Die Diät setzte sich aus Lactopriv-Brei, Gemüse und Bananen zusammen. In den folgenden 2 Wochen 500 g Gewichtszunahme und auffallende Besserung der Stimmungslage. Ein Expositionsversuch mit 2 Mahlzeiten Vollmilch-Griesbrei führte zu leichter Gewichtsabnahme und vorübergehend zahlreicheren,aber geformten Stühlen.
Bei strenger Diät mit zusätzlicher Schlagsahnenverfütterung nahm das Kind in den letzten 3 1/2 Wochen bei gutem Appetit 700 g an Gewicht zu und war bei der Entlassung in einem wesentlich gebesserten Allgemeinzustand.

Fall 4

P.F. ml., geb. 3.6.64, Hb. Nr. 4727/0/4 und 3011/0/5
stationär vom 13. 9. bis 28.9. 1964 und 8. 6. bis 17.8.1965

Familienanamnese: O. B.
Allgemeine Vorgeschichte: 1. Kind nach normaler Schwangerschaft mit 4100 g spontan geboren. Vigantolstöße von 10 mg D_3 p. p. und nach 7 Wochen. 3 Wochen gestillt, dann 2/3 Milch mit Reisschleim, Gemüse ab der 7. Woche. Guter Esser.

Spezielle Vorgeschichte: Seit 3 Wochen wässrig-schleimig-grünliche Durchfälle. Der vom Hausarzt verordnete Furoxonsaft, Pankreon-Pulver und Streptomycin brachten keine Besserung. Zunächst bestand noch guter Appetit. Dann jedoch wurde das Kind zunehmend apathisch.

Befund: 3 Monate alter männlicher Säugling,an den inneren Organen kein krankhafter Befund. Kein Fieber. Lediglich am ersten Tag wurden ein schleimiger und ein weicher Stuhl entleert, in denen sich unter anderem Staph. pyogenes aureus fanden. Unter langsamem Nahrungsaufbau mit 1/2 und später 2/3 Zitronensäurepulvermilch normalisierten sich die Stühle sofort. Es bestand kein körperlicher Entwicklungsrückstand (Gewicht 6600 g, Größe 72 cm). Das Umsetzen der Nahrung auf 2/3-Milch mit Milupa-Haferschleim und Milanabrei wurde gut vertragen.

Zwischenanamnese: Nach der Entlassung gedieh das Kind angeblich gut. Seit Dezember 1964 häufig Bronchitiden und Schnupfen, Appetitlosigkeit und mangelhafte Gewichtszunahme. Eine Woche vor der Aufnahme Beginn mit wässrigen, spritzenden, grünen Durchfällen, vorübergehend soll der Stuhl auch einmal wieder fest gewesen sein. Temperatur von 39° führte zur Einweisung.

2. Aufenthalt:

Befund: Erhebliche Dystrophie. Auffallend großes Abdomen, das im Kontrast zu den dünnen Extremitäten steht, Muskelhypotonie. Alter 1 Jahr, Gewicht 8450 g (-1,6 kg), Größe 78 cm (+ 3m). Weinerlich, grantig. Sitzt noch nicht frei. Graublasses Hautkolorit. Subfebrile Temperatur. Otitis media simplex bds., die nach lokaler und allgemein-antibiotischer Behandlung in wenigen Tagen abheilt. Normale Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Blutbild: 4,98 Mill. Erythrozyten, 85 g% Hb, 45 00 Leukozyten bei regelrechter Aufteilung. Urin unauffällig. Serum-Jonogramm und alkalische Phosphatase normal. Elektrophorese: 4,9 mg% Eiweiß mit nur 5 % Gammaglobulin. Tuberkulinproben negativ. Mukoviscidose ausgeschlossen. Stuhl bakteriolog. o. B. Mikroskopisch Stärkenachweis .
Röntgen-Thorax und -Handwurzel unauffällig.

Verlauf: In der ersten Woche - bis zum Beginn der gliadinfreien Kost - Entleerung großvolumiger,stinkender Stühle. 2x Erbrechen. Als sich nach Eiweiß- und fettreicher Ernährung keine Besserung, sondern eher eine Verschlechterung zeigte, wurde auf Grund des Aspektes mit einer gliadinfreien Kost begonnen. Daraufhin besserte sich der Appetit. Die Stühle normalisierten sich. In der 3. Woche Infekt. In der 4. Woche gelegentlich weiche, stinkende Stühle, in denen sich Fett und Stärke nachweisen lassen (Diätfehler?). Ab der 6. Woche kam es zu stetiger Gewichtszunahme, die bei zusätzlicher Pankreongabe noch rascher ging. Stühle weniger stinkend und normal geformt, in der 7. Woche jedoch noch immer Stärke und Fett enthaltend. Erst in der 9. Woche waren diese Bestandteile im Stuhl nicht mehr nachweisbar. Innerhalb 6 Wochen Diät Gewichtszunahme von 1300 g. In der 7. Woche, d. h. 6 Wochen nach Diätbeginn wurde der Ouchterlonytest durchgeführt. Im Serum fanden sich Antikörper gegen Kuhmilch (2-3 Linien), Molke (1 Linie), Rinderserum (1 Linie), Rindergammaglobulin (1 Linie) und fraglich 1 Linie gegen Gliadin.
Ab der 6. Behandlungswoche konnte der Bub wieder frei stehen, ab der 9. Woche krabbelte er.

Wiedervorstellung: Im Jahr 1966. Inzwischen hatte sich der Bub körperlich und geistig prächtig entwickelt. Bei noch etwas geblähtem Leib wurden vereinzelt noch weiche, schleimige Stühle entleert. Es wurde noch einmal die Diät betont. Erneute Kontrolluntersuchung im April 1966. Völlig altersgemäß entwickeltes,lebhaftes Kind.

Fall 5

C.U. wbl., geb. 23. 7. 1964, Hb. Nr.3543/0/5
stationär vom 5. 7. bis 18. 12.1965

Familienanamnese: Unauffällig

Allgemeine Vorgeschichte: Blutungen im 5. Schwangerschaftsmonat. 1. Kind, Geburtsgewicht 2620 g, 48 cm groß. 1 1/2 Monate gestillt. Dann kam das Kind bis zum Mai 1965 in ein Heim. Über Vigantolgaben und Ernährung dort konnten nur unvollständige Angaben gemacht werden.

Spezielle Anamnese: Mit 6 Monaten traten bei dem Kind Inappetenz und Erbrechen auf. Über die Art der Stühle ist nichts bekannt. Nachdem das Kind allmählich an Gewicht abnahm, holten die Eltern es wieder zu sich und stellten es verschiedenen Ärzten vor, die alle nur appetitanregende Mittel verschrieben, ohne daß sich der Zustand besserte.

Befund: Sehr dystrophes 1-jähriges Kind mit dünnen Extremitäten und aufgetriebenem Bauch. Gewicht 5900 g (-3,9 kg), Größe 69 cm (-5 cm). Das Somatogramm entsprach etwa einem 4 Monate alten Kind. Das Kind sträubte sich gegen das Essen und spuckte alles wieder aus. Es wirkte neuropathisch. Kein Fieber.
Mukoviscidose konnte ausgeschlossen werden. Benzidinprobe im Stuhl negativ. Bakteriologisch keine pathogenen Keime nachweisbar. Blutbild: 4,57 Mill. Erythrozyten, 71 % Hämoglobin, 8100 regelrecht verteilte Leukozyten. Nach Rohrzucker- und Glucosebelastung flache Blutzuckerkurven.
In den weichen Stühlen - ca. 2 nicht besonders massige oder fettglänzende Stühle tgl. - ist etwas Fett nachweisbar.
Verlauf: In den ersten 14 Tagen 4x Erbrechen, sowie 2 weiche Stühle tgl. Unter Vollmilch-Milupa, Vollmilchbrei, Äpfel, Banane und Mondaminkarotten nahm das Kind in den

ersten 8 Wochen dennoch 900 g an Gewicht zu. 3 Wochen lang wurde zusätzlich Pankreon gegeben. Obwohl das Erbrechen in leichter Form fortbestand, waren die Stühle in der 7. und 8. Woche normal geformt. Ab der 9. Woche - bei gleichzeitigem Infekt - wieder schlechte, weiche und zum Teil schleimige Stühle und Erbrechen mit Gewichtssturz von 500 g. Inzwischen sackte der Hämoglobinwert auf 55 % ab. Sehr schlechter Appetit und geblähter Leib.

Ouchterlonytest in der 3. Woche bei gemischter Kost: 2 Linien gegen Kuhmilch, 2 Linien gegen Molke, 1 Linie gegen Rinderserum, 1 Linie gegen Rindergammaglobulin, fraglich 1 Linie gegen Gliadin (Abb. 4). Die im serologischen Labor im Basler Kinderspital durchgeführte Komplementbindungsreaktion mit Gliadin war stark positiv (s. Tabelle 2). Ab der 13. Woche Versuch mit einer kuhmilchfreien Diät. Obwohl das Kind nicht mehr erbrach, blieben die Stühle unverändert, der Leib aufgetrieben und die Stimmung schlecht. Keine Gewichtszunahme mehr. In den Stühlen war hin und wieder etwas Fett nachweisbar. Ab der 21. Woche wurde dann eine gliadinfreie Diät gegeben. Darauf normalisierten sich die Stühle. Das Kind aß gut - trotz fieberhaften Infektes - und nahm in den letzten 3 Wochen über 700 g an Gewicht zu! Kind munter und freundlich!
Der Hämoglobinwert stieg wieder auf 66 % an.

Fall 6

K. R. ml., geb. 3. 9. 1964
stationär vom 20. 10. bis 16. 12.1965

Familienanamnese: Vater 36 J., Mutter 33 J. Beide gesund.

Gute soziale Verhältnisse. 1. Kind 1/2 Stunde p. p. nach Entbindung aus Steißlage gest. 2. Kind 7 Jahre alt mit sprachlicher Entwicklungsstörung. In der Familie sonst keine schweren Krankheiten bekannt.

Allgemeine Anamnese: 3. Kind, spontan mit einem Gewicht von 3450 g geboren, Größe 52 cm. Kind nicht gestillt und zunächst mit Pelargon ernährt. Gemüse ab der 7. Woche. Rachitisprophylaxe mit Vigorsantropfen. Zunächst kräftige und normale körperliche Entwicklung. Erster Zahn mit 6 Monaten, Stehen mit 9 Monaten. April 1965 Pockenschutzimpfung mit Erfolg.
Mit 6 Wochen Operation einer Leistenhernie. Neigung zu Bronchitiden. Juni-September 1965 Keuchhusten.

Spezielle Anamnese: Nachdem sich das Kind bis zum Beginn des Keuchhustens normal entwickelt hatte, verlor es bis zur Aufnahme 2 1/2 kg an Gewicht. Während der Pertussis-Anfälle und auch unabhängig davon soll der Bub 2-5 x täglich heftig erbrochen haben. Nach 2-wöchiger Inhalationsbehandlung im September war der Keuchhusten abgeklungen. Obwohl kein Husten mehr bestand, kam es erneut - nach kurzem freien Intervall - zu heftigem Erbrechen, ca. 2 Stunden nach den Mahlzeiten. Die Stühle seien normal geformt gewesen, hätten jedoch im Gegensatz zu früher stark gestunken.
Nahrung: Milupa-Vollmilch und "Juniorenkost" (Alete).

Befund: Gut 13 Monate alter Bub. Gewicht 7840 g (-2,7 kg), Größe 73 cm (- 2 cm). Magere Glieder, mäßig geblähter Leib. Mißgelaunt, zeitweise apathisch. Knick-Plattfüße.
BKS 3/5, Blutbild: 13,95 g%,Hämoglobin 87 %, 4,08 Mill. Erythrozyten. 7900 Leukozyten regelrecht verteilt. Urin unauffällig. Tuberkulinproben negativ. Negative Schweißteste. Normaler Trypsingehalt der Stühle. Nüchtern-Blut-

zucker 138 mg%. Normales Jonogramm, 4,9 g% Eiweiß, davon 16 % alpha-2-Globuline.
Rö-Thorax und Rö-Handwurzel unauffällig.
Im Stuhl etwas Stärke, aber kein Fett nachweisbar.
Ouchterlonytest am 3. Tag bei gemischter Kost: 4 Linien gegen Kuhmilch, 4 Linien gegen Molke, 3 Linien gegen Rinderserum, fraglich 1 Linie gegen Rindergammaglobulin, 1 Linie gegen Gliadin (s. Abb. 6 und 7).

Verlauf: Auf Grund des Aspektes und des serologischen Befundes Beginn mit gliadinfreier Diät am 3. Tag. Bis dahin wurden tgl. 2 normal geformte Stühle entleert. In den ersten beiden Wochen erbrach der Bub 1-2x täglich. In den folgenden Wochen kein Erbrechen mehr und Entleerung normal geformtes Stuhls 1x täglich. Unter einer eiweißreichen Diät (Kaseinolakt) und Vitaminisierung mit A-Mulsin, Bevimult und Redoxon in der 2. - 5. Woche Gewichtszunahme von 1,5 kg! Schon in der 3. Woche wurde der Kleine viel freundlicher und geistig rege, spielte gern und stand mit Anhalten. Rezidivierende asthmoide Bronchitiden hatten keinen wesentlichen Einfluß auf den guten Allgemeinzustand. Nur in der 6. Woche kam es zu keiner Gewichtszunahme.
Auffallend war, daß das Abdomen in den ersten Wochen an Umfang zunahm und in der 5. Woche Veranlassung zu einer Behandlung mit Leibwickel, Darmrohr, Mestinon und Sab gab. Bei der Entlassung war dann der Leib kaum mehr gebläht. Innerhalb von 8 Wochen hatte sich das Gewichtsdefizit, gemessen am Alter, auf 0,9 kg vermindert.

Fall 7

G. K. ml., geb. 2. 11. 1964, Hb. Nr. 4700/0/5
stationär vom 6. 9. bis 3. 11. 1965

Familienanamnese: Unauffällig

Allgemeine Vorgeschichte: 1. Kind, termingemäß spontan geboren, Geburtsgewicht 3150 g, Größe 49 cm. Das Kind wurde von der Großmutter gepflegt. Über Rachitisprophylaxe ist ihr nichts bekannt. Kind 6 Wochen teilweise gestillt. Danach Alete-Pulvermilch 1, ab dem 6. Monat Nährstufe 2. Erfolgreiche Pockenschutzimpfung im Mai 1965.

Spezielle Vorgeschichte: Seit Anfang Juli Erbrechen im Schwall, daß unter der Behandlung mit Eupaco und Polybion nicht verschwand. Nach vorübergehenden schleimigen Durchfällen, schließlich täglichem Erbrechen, Gewichtsverlust und "Schwäche in den Beinen" kam es zur Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus. Von dort liegt ein Bericht über den stationären Aufenthalt vor: "Dystrophes, auffallend monoton schreiendes Kind mit schlaffer Muskulatur. Hautturgor reduziert, sitzt noch nicht frei. Erbsgroßer Nabelbruch, organisch unauffällig. Normales Blutbild, Tb-Proben negativ. Lues, Toxoplasmose, Listeriose ausgeschlossen. Das Röntgenbild der Handwurzel zeigt eine Retardierung des Knochenkernalters. Klinisch Normalisierung der Stühle und vorübergehend Sistieren des Erbrechens. Abschließende Diagnose: Entwicklungsrückstand mit Dystrophie und Verdacht auf Neuropathie. "Offenbar befriedigte die Diagnose nicht ganz, da das Kind nach Ablauf von 6 Wochen zu eventuell weiterer Diagnostik wiederkommen sollte".
Nachdem das Kind zu Hause weiter Durchfälle hatte, erbrach und an Gewicht abnahm, wurde es bei uns aufgenommen.

Befund: Unstillbar und wütend schreiendes 10 Monate altes Kind. Gewicht 7020 (-2,6 kg), 71 cm (-2 cm), dünne, schlaffe Beinchen, Muskelhypotonie, geblähter Leib, erbsgroßer Nabelbruch.

Blutbild mit 12,5 g% Hämaglobin = 78 % und 5,1 Mill. Erythrozyten sowie 5600 Leukozyten im Normbereich. Urin unauffällig. Tuberkulinprobe negativ. Mucoviscidose ausgeschlossen. 3,9 g% Gesamt-Eiweiß im Serum, davon 17 % alpha-2 und 4 % Gammaglobuline. Röntgenbilder von Thorax, Handwurzel und Magenbrei-Passage unauffällig. EEG am Rande der Norm. Transillumination im Stirnbereich positiv. Deshalb Fontanellenpunktion, dabei Gewinnung von 15 ml eines normalen Liquors. Im Pneumencephalogramm etwas plumper 3. Ventrikel. Augenhintergrund unauffällig.
In 6 bakteriologisch untersuchten Stühlen ließen sich keine pathogenen Keime nachweisen. Leider erfolgte keine Untersuchung auf Bestandteile.

Ouchterlonytest: (nach 3 Wochen gemischter Kost)
1 Linie gegen Kuhmilch, 1 Linie gegen Molke, 1 Linie gegen Gliadin (Abb. 5).

Verlauf: In den ersten 3 1/2 Wochen wurde eine gemischte Kost gegeben. Daraufhin weiterer Gewichtsverlust um 600 g. In dieser Zeit Entleerung bis zu 3-4 weicher, schleimiger oder geformter Stühle täglich und gelegentliches Erbrechen. Nachdem zunächst Alete 2, Griesbrei, Milanabrei und Gemüse gefüttert worden war (also eine stark gliadinhaltige Nahrung), besserten sich die Stühle vorübergehend bei einer gliadinärmeren Aufbau-Diät (reichlich Gemüse und geriebener Apfel mit etwas Zwieback) und wurden unter 2/3-Milupa wieder massig und stinkend. Das Kind wurde zunehmend weinerlicher und verweigerte - nach anfänglich gutem Appetit - schließlich die Nahrungsaufnahme, so daß ein Magendauertropf notwendig wurde. Stark geblähter Leib.

Nach Bekanntwerden des serologischen Ergebnisses Umsetzen auf eine gliadinfreie Diät. Da versehentlich das Gemüse noch gliadinhaltig blieb, entleerte das Kind in den folgenden 2

Wochen noch massige Stühle. Erst nachdem das Mehl im Gemüse durch reine Stärke ersetzt worden war, blieben die Stühle geformt, wenn auch anfangs noch etwas zahlreich. Dabei wurde der Bub zusehends munterer, erbrach nicht mehr und nahm innerhalb von 3 Wochen 900 g an Gewicht zu. Die Blähung des Abdomens ging zurück.

Fall 8

C. S., ml, geb. 19. 7. 1965, Hb.Nr. 1935/0/6
stationär vom 4. 4. bis 1. 10. 1966

Familienanamnese: Unauffällig

Allgemeine Vorgeschichte: Mutter hatte mens 4 Ödeme und Albuminurie. 6. Kind, nach Einleitung aus Steißlage entbunden. Geburtsgewicht 4550 g. Größe 60 cm. Wegen Erb'scher Lähmung re. 3-4 Wochen in einem auswärtigen Krankenhaus. P. p. 5 mg Vit. D_3. Schwächliche Entwicklung. Ernährung zuletzt mit Vollmilch-Milupa. Im Februar 1966 bei uns wegen V. a. Meningitis stationär. Die Meningitis bestätigte sich nicht.

Spezielle Anamnese: Angeblich seit Beginn 1966 Obstipation. Nach der Entlassung - 3 Wochen vor der erneuten Aufnahme - zunächst zufriedenstellender Appetit und ordentlicher Allgemeinzustand. Seit einer Woche erbrach das Kind im Strahl. Schlechter Appetit. Teilnahmsloser. Dazu starkes Schwitzen, bellender Husten und stöhnende Atmung.

Befund: 8 1/2 Monate alter, dystropher Säugling. Gewicht 8150 g (-1,8 kg), Größe 74 cm (+ 1 cm). Berührungsempfindlich, leicht nackensteif. Schreit wütend, schwitzt stark, schlaffe Muskulatur. Hautturgor etwas vermindert. Bewegungs-

armut, Blässe, trockene Lippen. Weiche, schlaffe Bauchdecke. Das Kind macht einen cerebral geschädigten Eindruck. Infektzeichen mit Husten, gerötetem Rachen und leichter Trommelfellrötung. Subfebrile Temperaturen.
BKS 6/16. Im sonst unauffälligen Lumballiquor 14/3 Zellen. Blutbild: 3,84 Mill. Ery., 10,65 g% = 66 % Hb. 11 100 Leukozyten mit relativer Vermehrung der Lymphozyten auf 62 %. Urin unauffällig. Normale Papierelektrophorese. Normale Werte von Ca, P und Phosphate. Röntgenaufnahmen der Lunge unauffällig, der Handwurzel: 2 altersgemäße Knochenkerne, Kalkarmut.
Stühle bakteriologisch o. B. mit ausreichendem Trypsingehalt. In der ersten Stuhlprobe mikroskopisch weder Fett- noch Stärkenachweis. Nüchternblutzucker 87 mg%, Ruhe-EEG am Rande der Norm, EMG o. B. Negative Tuberkulinproben. Differentialdiagnostisch wurde eine Feer'sche Neurose erwogen. Es fehlten jedoch Puls- und Blutdruckerhöhung sowie der Nachweis von Quecksilber im Urin.

Verlauf: Bei gemischter Kost wurden in den ersten 4 1/2 Wochen wechselnd normale, weiche und dünne Stühle entleert, manchmal jedoch auch 1-3 Tage lang kein Stuhl.
Etwa jeden 2. Tag kam es einmal zum Erbrechen. Schlechter Appetit. Abweisend.
Der Infekt wurde mit Penicillin und Gamma-Globulin behandelt. Trotz negativen Ouchterlonytestes in der 5. Woche Beginn mit gliadinfreier Diät, da eine Cöliakie nicht ausgeschlossen schien. Fast schlagartig hörte das Erbrechen auf. In der 6. Woche traten vorübergehend wieder wässrige Stühle auf, die möglicherweise dyspepsie-coli-bedingt waren (Kontakt) und unter Furoxon nach wenigen Tagen verschwanden. Zu dieser Zeit etwas Fett und Stärke im Stuhl nachweisbar. Ab der 7. Woche stetige Gewichtszunahme und

und Entleerung normal geformter Stühle.
11 Wochen nach Diätbeginn wurde der Ouchterlonytest wiederholt. Diesmal waren fraglich eine Linie gegen Molke und eine gegen Gliadin nachweisbar (Abb. 8).
In der 15. und 17. Woche wurden 2 x 10 mg Primobolan verabreicht. Ab der 13. Woche zusätzliche Pankreongabe. Gewichtsstillstand nur zwischen der 17. und 19. Woche, als der Bub eine fieberhafte Bronchitis durchmachte.

Fall 9

K. L., wbl. geb. 25. 2. 1965
2x stationär, vom 31. 8. - 17. 11. 65 und vom 28. 4. bis 2. 9. 1966

Familienanamnese: unauffällig

Allgemeine Vorgeschichte: 2. Kind, termingemäß geboren, Placenta increta. Geburtsgewicht 3440 g, Größe 53 cm. P. p. und mit 6 Wochen 10 mg, kurz vor der Aufnahme noch einmal 15 mg Vit. D_3. Nicht gestillt. Obst und Gemüse ab der 4. bzw. der 9. Woche. Nach anfänglicher 2/3 Milupa-verfütterung bestand die Nahrung zuletzt aus 3 x 200 g Vollmilch-Milupa, 1 x Gemüse und 1 x Milchbrei. Erste Zähne mit 5 Monaten.

Spezielle Vorgeschichte: Schon seit Geburt habe das Kind immer leicht gespuckt. Seit 6 Wochen vermehrtes Erbrechen, etwa 2x täglich, unmittelbar bis 2 Stunden nach den Mahlzeiten. Nachdem zuletzt 2-stündlich 100 g gefüttert worden war, wurde das Erbrechen seltener. Seit dem Aufnahmetag zusätzlich grünliche Durchfälle. Kein Fieber, guter Appetit.

Befund: 6 Monate altes, dystrophes Kind mit stark geblähtem Abdomen. Gewicht 5350 g (-2,2 kg), Größe 65 cm ($\pm$ o).

Das Gewicht entsprach etwa einem 3 Monate alten Kind. Weinerlich, blaß. An den inneren Organen kein krankhafter Befund.
Blutbild: 11,8 g% = 73,8 % Hämoglobin; 6600 Leukozyten. Urin unauff. Kalzium, Phosphor, alkalische Phosphatase normal. Tuberkulinprobe nach Petruschky negativ.

Verlauf: In den ersten 3 Tagen wurden 5 weiche, zum Teil auch schleimige Stühle entleert. 3 Stühle bakteriologisch frei von pathogenen Keimen. Wegen Kontaktes mit Dyspepsie-Coli O 55 prophylaktische Gabe von Furoxonsaft. Nahrungsaufbau mit Salzkarotten, 2/3 Milupa und später Zwiebackbrei. Obwohl bei dieser Ernährung zunächst 2 geformte Stühle täglich entleert wurden, kam es ca. 1x tgl. zu starkem Erbrechen. In der 3. Woche wieder 4 weiche Stühle täglich. Jetzt im Stuhl Dyspepsie-Coli O 78. Anfang der 4. Woche Gewicht bis auf 4850 g abgesunken. Das Erbrechen hielt an. In der Folge bis zur 6. Woche bei 4x 130 g 2/3 Milupa mit 2 % Kaseinolakt, 180 g Milanabrei mit Obst und einmal Gemüse Gewichtszunahme bis auf 5450 g. Dennoch dürftiges und blaugraues Aussehen des Kindes. Es spielte nicht. Täglich wurden 2-3 geformte Stühle entleert. In der 8. Woche fieberhafte Bronchitis. Zu dieser Zeit Dyspepsie-Coli O 128 im Stuhl. Geblähter Leib! Sehr dystroph! Mißgelaunt! Im Stuhl war nur wenig Stärke und kein Fett nachweisbar. Am Ende der 10. Woche wurde auf Grund des klinischen Aspektes ein Versuch mit gliadinfreier Diät unternommen. In dieser Zeit (nur 4 Tage) kein Erbrechen mehr und täglich ein geformter Stuhl. Da das serologische Ergebnis erst einen Tag nach der Entlassung des Kindes vorlag, war der Mutter die Wichtigkeit der Diät nicht genügend eingeschärft worden.

Ouchterlonytest: 2 Linien gegen Kuhmilch, 1 Linie gegen Molke, fraglich 1 Linie gegen Rindergammaglobulin, 4 Linien

gegen Gliadin.

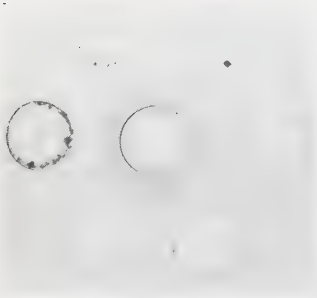
Zwischenanamnese: In den folgenden 4 Monaten gab die Mutter dem Kind versehentlich die gemischte Kost weiter. Dabei hätte das Mädchen immer weniger Appetit gehabt, zwar nicht mehr erbrochen, aber größere Mengen weichen Stuhls entleert. Geblähter Leib.

2. Aufenthalt: Alter 14 Monate, Gewicht 6600 g (- 4,5 kg), Größe 70 cm (-5 cm). Hochgradige Dystrophie mit mageren Extremitäten und leicht geblähtem Leib. Bei der Untersuchung wurde reichlich stinkender Stuhl entleert. Kind blaß und grantig. Stehen nur mit Anhalten.
BKS 19/46, Blutbild: 71 % Hämoglobin, 4,2 Mill. Erythrozyten 8900 Leukozyten. Urin unauff. Stuhl bakteriologisch frei von pathogenen Keimen. Eine Mukoviscidose konnte ausgeschlossen werden. Bei 7,3 g% Gesamteiweiß im Serum 25 % Gammaglobulin. Im Ouchterlonytest fanden sich wiederum 4 Präzipitationslinien gegen Gliadin (s. Abb. 9).

Verlauf: Sofort gliadinfreie Diät. Ab der 2. Woche stetige Gewichtszunahme und deutliche Besserung des psychischen Verhaltens. Nach 4 Monaten 3 kg an Gewicht zugenommen. Gewichtsdefizit bei der Entlassung noch 1,9 kg, gemessen an der Altersnorm, Größendefizit nach wie vor 5 cm.

Abbildungen

Abb.1

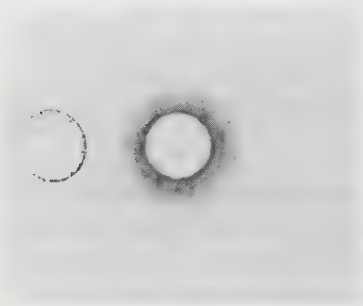


S.Z.,wbl.Fall 1
1-2 Pr.(=Präzipitations)-Linien gegen Gliadin

Abb.2

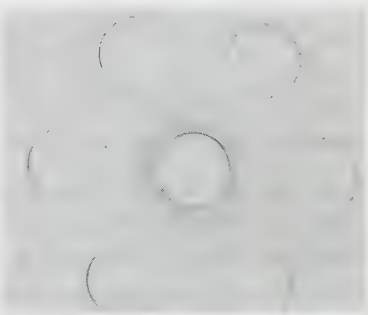
R.F., ml. Fall 2
1 Pr.-Linie gegen Gliadin

Abb.3



S.W., wbl., Fall 3
3 Pr.-Linien gegen Gliadin
(dunkle Punkte= Verunreinigung)

Abb.4

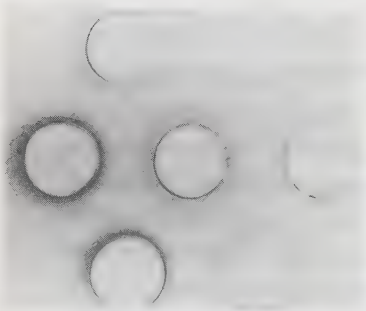


C.U., wbl., Fall 5
2 Pr.-Linien gegen Molke

Abb. 5

G.K., ml., Fall 7
1 Pr.-Linie gegen Gliadin

Abb. 6

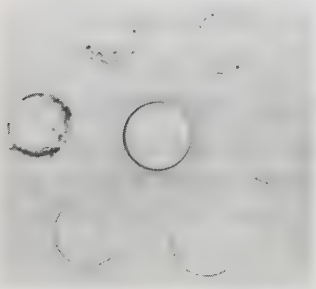


K.R., ml., Fall 6
4 Pr.-Linien gegen Kuhmilch

Abb. 7

K.R., ml., Fall 6
1 Pr.-Linie gegen Gliadin

Abb. 8



E.S., ml., Fall 8
1 feine Pr.-Linie gegen Gliadin

Abb. 9

K.L.,wbl., Fall 9
4 Pr.-Linien gegen Gliadin

Ergebnisse

1. In der Gruppe 1 sowie unter den auswärtigen Patienten gab es keinen mit präzipitierenden Antikörpern gegen Gliadin im Serum.
2. In Gruppe 2 waren bei 3 der 9 möglichen, 2 der 4 wahrscheinlichen und den 2 klinisch bereits sicher erscheinenden Cöliakien präzipitierende Antikörper gegen Gliadin nachweisbar. Nur bei den 2 sicheren Cöliakien waren dabei mehrere Präzipitationslinien zu erkennen.
3. Im Fall 8 gelang der Gliadinantikörpernachweis zunächst unter Normalkost nicht, jedoch bei einer Kontrolluntersuchung nach 11-wöchiger Diät.
4. Im Fall 4 und 5 (klinisch wahrscheinliche Cöliakien) fanden sich verschiedenartige präzipitierende Antikörper (2 und mehr Präzipitationslinien) gegen Kuhmilch- und Rinderserumeiweiße.
   Der Nachweis präzipitierender Antikörper gegen Rindergammaglobulin ist nur in diesen beiden Fällen gelungen.
5. In 3 Fällen der Gruppe 2 waren gleichzeitig Antikörper gegen Gliadin und Milch bzw. Rinderserumeiweiße nachweisbar.
6. 9 Seren der Gruppe 1 und 2 Seren von Patienten mit möglichen Cöliakien enthielten isolierte Antikörper gegen ein Milch- bzw. Rinderserumeiweiß.

In der folgenden Übersicht werden die Symptome und Befunde radiologischer und einfacher Laboruntersuchungen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit bei den 9 zitierten Fällen dargestellt.

Untergewicht	in 9 Fällen
psychische Veränderung	" 9 "
Erbrechen	" 9 "
Appetitlosigkeit bis Nahrungsverweigerung	" 8 "
makroskopische Stuhlveränderung	" 8 "
Unterlänge	" 7 "
großes Abdomen	" 6 "
Amylorrhoe	" 5 "
Anämie	" 4 "
Steatorrhoe	" 3 "
Kalkarmut des Skeletts	" 3 "

Diskussion

Um die Bedeutung und Aussagekraft präzipitierender Antikörper gegen Gliadin, Kuhmilch- und Rinderserumeiweiße beurteilen zu können, gilt es, die eigenen Ergebnisse im Rahmen der Befunde anderer Autoren zu sehen.

Nur Pokorna (49) und Mit. sowie die Baseler Forschergruppe (Freudenberg, Berger, Bürgin-Wolff und Just) (47) arbeiteten mit derselben Methode. Alle anderen Untersucher bedienten sich mehr oder minder abweichender Methodik. Der Vergleich mit ihren Arbeiten ist damit nur eingeschränkt möglich.

Die wesentlichen Unterschiede liegen in der Wahl

1. des Antigens und
2. der Lösungs- bzw. Verdünnungsflüssigkeit.

E. Freudenberg und A. Bürgin-Wolff (50) wiesen in einer Analyse der verschiedenen Methoden besonders darauf hin. Aus

ihrer Arbeit geht hervor, daß die Fraktion III nach Frazer (26) - ursprünglich zum Studium ihrer Wirksamkeit auf die Dünndarmschleimhaut Cöliakiekranker nach peptisch-tryptischer Vorverdauung aus Gluten gewonnen - als Antigen für die serologischen Teste ungeeignet ist. Mittels der Komplementbindungsreaktion verglichen sie die antigenen Eigenschaften von Fraktion III mit einer 1 %igen Gliadinlösung. Die mitreagierenden Antikörper stammten aus dem Serum gliadin-sensibilisierter Kaninchen und von einem Patienten mit Cöliakie. Es zeigte sich, daß mit der Gliadinlösung noch in beträchtlich höherer Verdünnung als mit Fraktion III positive Reaktionen zustande kamen. Diejenigen Untersucher, die die Fraktion III verwendeten, fanden - entsprechend dieser Erkenntnis - eine sehr viel geringere Zahl positiver serologischer Ergebnisse bei klinisch gesicherten Cöliakien. (S. unten die Zusammenfassung)

Ähnliches hinsichtlich der Häufigkeit positiver Ouchterlonyteste gilt auch für die Wahl des Gliadin-Lösungsmittels.

Nach den Erfahrungen Freudenbergs finden sich bei der Verwendung wässriger Antigenlösungen häufiger pseudopositive Resultate. Osborne (51) machte als erster darauf aufmerksam, daß anorganische Salze (Phosphate, Kochsalz) die Wasserlöslichkeit der Prolamine, also auch des Gliadins, vermindern. Die derzeit optimalen Lösungsmittel für Gliadin sind 70 %iger Äthylalkohol und 96 %iges Glycerin. (50)

Methodische Unterschiede liegen außerdem in der Quantität der reagierenden Stoffe (je größer das Agarloch, umso grösser kann die hinein zu pipettierende Lösungsmenge sein), in den Konzentrationsverhältnissen zwischen Antigen und

Antikörper, und im Diffusionsweg und der Diffusionszeit. Heiner (52) ließ unverdünnte Antigenlösungen vom Zentrum nach außen diffundieren, während Pokorna (49) verschiedentlich das Serumkonzentrierte und auf diesem Weg noch zu positiven Ergebnissen kam.

In der folgenden Übersicht (z. Teil nach Freudenberg) sind die Prozentzahlen positiver Reaktionen anderer Autoren zusammengestellt. Die unterschiedliche Häufigkeit bei gesicherten Cöliakien rührt vor allem von der Wahl des Antigens und seines Lösungsmittels her. Diese wurden deshalb besonders berücksichtigt.

Autoren	Krankengut	Antigen	Lösungsmittel	% pos. Reaktionen
Taylor u. Mit.(53)	24 Kinder	Fraktion III	?	0 %
Heiner u. Mit. (52)	25 Kinder 15 Erw.	Gliadin	Phosphatpuffer	40 %
Pokorna u. Mit.	27 Kinder	Gliadin	70 %iger Alkohol	70 %
Alarcon u. Mit.(54)	34 Erw.	Fraktion III	Na-Barbital-Puffer	8,8 %
Kivel u. Mit.(55)	27 Erw. 4 Kinder	Fraktion III u.Gliadin	Phosphatpuffer	29 % bzw. 23 %
Berger u. Mit.(48)	12 Kinder	Gliadin	Alkohol Glycerin	75 %

Die positiven Ergebnisse schwanken zwischen 0 und 75 %. Von besonderer Bedeutung erscheint mir die Tatsache, daß von den oben genannten Autoren lediglich Kivel in einem Kontrollfall präzipitierende Antikörper gegen Gliadin nachweisen konnte, während alle anderen bei insgesamt 2140 Kontrollfällen (andersartige gastrointestinale Erkrankungen,

Allergosen, sonstige Krankheiten und Gesunde) nie ein positives Ergebnis sahen. Hier findet sich eine gute Übereinstimmung mit meinen eigenen Untersuchungsergebnissen. Auch ich fand in der Gruppe 1 keine präzipitierenden Gliadinantikörper.

Lediglich die Resultate von P. Immonen (56) fallen aus diesem Rahmen. Unter Verwendung der von Heiner beschriebenen Methode (Mikromodifikation des Ouchterlonytestes nach Crowle, Phosphatpuffer und Gliadin) fand er bei 12 von 15 gesicherten gliadin-induzierten Cöliakien sowie bei 6 von 9 Patienten mit einem sogenannten "sekundären Malabsorptionssyndrom" (Eisenmangelanämie, Diabetes, Hypoparathyreoidismus) präzipitierende Gliadinantikörper, desgleichen bei einem Fall mit cystischer Pankreasfibrose. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden aller übrigen Autoren, besagen sie doch nichts anderes, als daß präzipitierende Antikörper gegen Gliadin häufig auch bei andersartigen Erkrankungen zu finden sind, bei denen nicht einmal eine Dünndarmschädigung vorzuliegen braucht. In der kurzen Mitteilung wurden Diagnosestellung und Methodik nicht im einzelnen dargestellt. Möglicherweise ist hier die Ursache der Differenzen zu finden.

Der diagnostische Wert des Ouchterlonytestes hängt entscheidend davon ab, ob überhaupt und in welcher Häufigkeit Gliadinantikörper auch bei anderen Erkrankungen als der gliadin-induzierten Cöliakie bzw. der Erwachsenen-Sprue nachweisbar sind. Solange sich die Untersuchungen Immonens nicht von anderer Seite bestätigen lassen, sehe ich den Nachweis präzipitierender Gliadinantikörper - in Übereinstimmung mit den in der Übersicht zitierten Autoren und entsprechend meinen eigenen Befunden - als wichtiges dia-

gnostisches Kriterium an.

Es sei jedoch ausdrücklich betont, daß ein negatives serologisches Ergebnis eine idiopathische Cöliakie keineswegs ausschließt. Es empfiehlt sich vielmehr, die Untersuchung bei fortbestehendem Verdacht in kurzem Abstand (wenige Tage) und 2 - 3 Wochen nach Diätbeginn zu wiederholen. Gelegentlich lassen sich dann noch Gliadinantikörper nachweisen, wie das der Fall 8 zeigt und auch von der Baseler Forschergruppe sowie G. Berglund (57) bestätigt wird. Man könnte sich diese Tatsache so erklären, daß in einigen Fällen erst nach gliadinfreier Diät eine für den Nachweis notwendige Antikörperquantität im Serum bereitsteht, die nicht mehr durch das Antigen der Nahrung abgefangen werden kann. -

Da uns die Schwachformen der Cöliakie, wie eingangs erwähnt, große diagnostische Schwierigkeiten bereiten können, kommt hier einem positiven Testergebnis besondere Bedeutung zu. Der Verdacht wird erhärtet und der Beginn einer glutenfreien Diät gerechtfertigt. Solange jedoch nicht völlig geklärt ist, ob auch bei andersartigen Darmerkrankungen Gliadinantikörper im Serum auftreten - und das kann nur über zahlreiche weitere Untersuchungen mit möglichst optimaler Methodik geschehen - solange muß die Diagnose über andere diagnostische Wege weiter gefestigt und durch klinische Expositionsversuche gesichert werden.

Kommt präzipitierenden Kuhmilchantikörpern in der Diagnose der Cöliakie auch eine Bedeutung zu?

Von Heiner, Kivel, Berger und Bürgin sowie Immonen sind die Seren ihrer Cöliakie-Patienten außerdem auf den Gehalt an präzipitierenden Milchantikörpern untersucht worden.

Heiner wies sie in 38 % seiner Fälle nach, fand sie aber auch bei gastrointestinaler Milchüberempfindlichkeit und, statistisch signifikant seltener, bei andersartigen gastrointestinalen Erkrankungen (cystische Pankreasfibrose, chronische Diarrhoen anderer Ursache, Allergosen, Eisenmangelanämien, gemischten Fällen und gesunden Kindern).

Kivel gelang der Nachweis von Milch-AK in 58 % seiner Cöliakiefälle, jedoch auch in 10 % der Kontrollen.

Bürgin und Just hoben hervor, daß sich bei 15 ihrer 16 Kinder mit Cöliakie 13x Antikörper gegen Rindergammaglobulin und 11x solche gegen 2 und mehr Milchproteine fanden. Bei 208 Kontrollfällen sahen sie vereinzelt AK gegen nur ein Milcheiweiß, nie gegen Rindergammaglobulin oder mehrere Milcheiweiße gleichzeitig. In 8 Fällen von Milchallergie kamen allerdings auch 2 oder mehrere Milchantikörper zur Darstellung.

Meine eigenen Ergebnisse stehen im Einklang mit den zuletzt genannten Untersuchungen (s. unter Ergebnisse). Gelingt es nicht, Gliadinpräzipitate darzustellen, dann kann der Nachweis verschiedenartiger Antikörper gegen Milcheiweiße und besonders gegen Rindergammaglobulin, in Fällen,wo klinisch eine Kuhmilchüberempfindlichkeit ausgeschlossen ist, als diagnostischer Hinweis auf eine gliadininduzierte Cöliakie angesehen werden.

Es ist wahrscheinlich, daß diese Antikörper auf Grund der erhöhten Permeabilität der Darmschleimhaut für die Milchproteine entstehen, und ein sekundäres Ereignis darstellen. Dafür spricht das Vorkommen von Milchantikörpern bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen (wenn auch seltener)

und die Tatsache, daß Cöliakiekranke nicht milchfrei ernährt werden müssen. Immerhin bessern sich die Cöliakiesymptome gelegentlich erst nach zusätzlich kuhmilchfreier Diät. Dies könnte man entweder so erklären, daß ein durch die Darmschleimhautschädigung entstandener Fermentmangel (z. B. Lactasemangel) die Ursache für die andauernde Diarrhoe ist (nachgewiesen von Prader, Arthur, Lifshitz (59, 60, 61)), und solange weiterbesteht, bis sich die Schleimhaut regeneriert hat. Andererseits ist es denkbar, daß sich sekundär - nach vorausgegangener Darmschädigung - Milchantigen - Antikörperreaktionen abspielen, die weitere Veränderungen an der Darmschleimhaut bewirken und die pathologischen Veränderungen mitunterhalten. -
In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob den Gliadinantikörpern außer einer diagnostischen auch eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Wirken Gliadinantikörper, die nur bei besonders veranlagten Organismen entstehen würden, im Rahmen einer Antigen-Antikörper-Reaktion direkt zerstörend auf die Dünndarmschleimhaut, oder sind sie sekundäres, für den Krankheitsablauf unbedeutendes Nebenprodukt nach toxischer Schleimhautläsion durch mangelhaft oder gar nicht abgebautes Gliadin (Enzymdefekt) ? Träfe die letztgenannte Möglichkeit zu, dann würde man Gliadin-Antikörper auch bei andersartigen mit einer Mucosaschädigung einhergehenden Erkrankungen erwarten, ähnlich wie es für Milchantikörper erwiesen ist. Die Mehrzahl der Untersucher fand jedoch in solchen Fällen keine Gliadinantikörper.

Ein Enzymdefekt ist bis heute nicht gefunden worden. Beide Theorien, die "allergische" wie die "enzymatische", könnenbislang keine absolute Gültigkeit für sich beanspruchen. Die weitere Klärung dieser Frage ist dadurch erschwert, daß sich Antigen-Antikörpervorgänge bei Belastungsversuchen in

vivo nicht ausklammern lassen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß allergisches und toxisches Geschehen miteinander verknüpft sind, wenn ein toxischer Gliadineffekt von schleimhautverändernden Antigen-Antikörper-Reaktionen gefolgt ist. Die morphologischen Veränderungen lassen nicht erkennen, welches das schädigende Agens ist.

Welcher Wert kommt dem doppelten Agargeldiffussionstest im Vergleich zu anderen diagnostischen Testen und Untersuchungen zu?

Mit der Komplementbindungsreaktion nach Berger und dem Hämagglutinationshemmungstest nach Boyden lassen sich ebenfalls Gliadinantikörper nachweisen. Beide Methoden sind jedoch dem Ouchterlony-Test hinsichtlich des Wertes und der Häufigkeit positiver Befunde unterlegen.

E. Berger und Mit. (48) fanden mit der KBR in 21 % der cöliakieverdächtigen Patienten hohe Titer (über 1 : 243) und erlebten dieses Verhalten in keinem Kontrollfall. Mietens (62) sah hohe Titer in der KBR ebenfalls vorwiegend bei Cöliakiekranken und nur selten bei Kontrollpersonen. Hohe Titer stellen also einen diagnostischen Hinweis auf die Cöliakiediagnose dar. Mittlere Titer sind für die Diagnose nicht verwertbar, da sie häufig auch bei gesunden Kontrollpersonen vorkommen. Hohe KBR-Titer und positiver Ouchterlony-Test stimmen im Einzelfall nicht immer überein, ergänzen sich aber gelegentlich (s. Fall 5).

Über den Hämagglutinationshemmungstest liegen unterschiedliche Berichte vor. Taylor (53) fand hier - unter Verwendung der Fraktion III nach Frazer in 52,5 % der Cöliakie-

fälle mittlere und hohe Titer, registrierte diesen Befund jedoch auch in 20 % der Kontrollfälle. Alarcon (54) teilte ein ähnliches Ergebnis für die gesicherten Cöliakiefälle mit (47 %), konstatierte aber bei Kontrollfällen nie einen positiven Befund. Diese Differenzen bedürfen weiterer Klärung.

Die Dünndarmresorptionsteste sind unspezifischer Natur. Wenn sie pathologisch ausfallen, so sagen sie noch nichts über die Art und Ursache der Resorptionsstörung aus. Am geeignetsten und zuverlässigsten erscheint der D-Xylose-Test (63,64).

Eine besonders gute diagnostische Methode stellt nach Literaturangaben die Untersuchung der bioptisch gewonnenen Dünndarmschleimhaut dar. Die in der Einleitung beschriebenen geweblichen Veränderungen sind fast nur bei der Cöliakie oder einheimischen Sprue gefunden worden, in seltenen Fällen auch bei anderen Erkrankungen aus der Cöliakie-Syndrom-Gruppe. Heiner untersuchte Cöliakiepatienten gleichzeitig bioptisch und nach Gliadinantikörpern. Er fand häufiger Gewebsveränderungen als Gliadinpräzipitate. Insofern scheint die Biopsie dem Ouchterlonytest überlegen. Wenn ein negatives serologisches Ergebnis eine Cöliakie auch weniger auszuschließen vermag als ein negativer bioptischer Befund, so sind positive Ergebnisse der beiden Methoden hinsichtlich ihrer Aussagekraft - nach den bisher vorliegenden Untersuchungen - etwa gleichwertig. Eine Blutentnahme ist aber ein geringerer Eingriff als eine Dünndarmbiopsie. Es erscheint mir daher gerechtfertigt, den Ouchterlonytest der Saugbiopsie voranzustellen und letztere bei negativem serologischen Ergebnis und anhaltendem Verdacht anzuschließen. -

Nur in 3 der 9 sero-positiven Fälle wurde eine Steatorrhoe festgestellt. Dieses karge Ergebnis ist zu einem Teil sicher methodenabhängig. Günstiger als eine qualitative mikroskopische Untersuchung wäre eine quantitative Stuhlfettbestimmung, am geeignetsten im Rahmen eines Gliadintoleranztestes. In Kombination mit der Dünndarmbiopsie liesse sich am ehesten etwas darüber aussagen, ob die Steatorrhoe tatsächlich ein inkonstantes Symptom ist und bei Schwachformen fehlen kann.

Zusammenfassung

Mit einer Mikromodifikation des doppelten Agargeldiffusionstestes nach Ouchterlony wurden die Seren von 2 Erwachsenen und 53 Kindern einmal oder mehrfach auf präzipitierende Antikörper gegen Gliadin, Kuhmilch, Molke, Rinderserum und Rinder-Gammaglobulin untersucht. Die 55 Fälle liessen sich wie folgt in 2 Gruppen aufteilen:

Die Gruppe 1 setzte sich aus den 38 Kindern und 2 Erwachsenen zusammen, bei denen eine gliadin-induzierte Cöliakie nach klinischem Bild und Verlauf ausgeschlossen werden konnte oder unwahrscheinlich erschien.

Die Gruppe 2 umfaßte die 15 Kinder, bei denen eine gliadin-induzierte Cöliakie nach dem klinischen Bild möglich, wahrscheinlich oder sicher war.

1. In der Gruppe 1 fanden sich keine Gliadin-Antikörper. Bei 9 Patienten kamen jedoch Milchantikörper gegen nur ein Kuhmilcheiweiß vor.

2. In der Gruppe 2 waren bei 3 der 9 möglichen, 2 der 4 wahrscheinlichen und den 2 klinisch bereits sicher erscheinenden Cöliakien präzipitierende Gliadinantikörper nachweisbar.

3. In einem Fall einer klinisch möglichen Cöliakie gelang der Gliadinantikörpernachweis erst bei einer Kontrolluntersuchung nach 11-wöchiger Diät.

4. 3 Patienten mit Gliadinantikörpern im Serum boten auch solche gegen 1 oder mehrere Milcheiweiße.

5. 2 klinisch wahrscheinliche Cöliakien, bei denen sich keine präzipitierenden Gliadinantikörper finden liessen, hatten Antikörper gegen mehrere Milcheiweiße gebildet.

6. Es waren die beiden einzigen Fälle, wo auch Antikörper gegen Rindergammaglobulin nachgewiesen werden konnten.

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Voruntersucher erscheint der Nachweis präzipitierender Antikörper gegen Gliadin als ein bedeutsames Diagnostikum für die Diagnose der gliadininduzierten Cöliakie, insbesondere was die Schwachformen dieser Erkrankung betrifft. Der Gliadinantikörpernachweis macht die Diagnose in solchen Fällen sehr wahrscheinlich, während ein negativer Ouchterlonytest eine gliadin-induzierte Cöliakie noch nicht ausschließt. Es bleibt umstritten, ob Gliadinantikörper für die Pathogenese des Leidens von Bedeutung sind.

Verschiedenartige Milchantikörper wurden - außer bei Milchallergien - häufig bei gesicherten Cöliakien und cöliakieverdächtigten Patienten gefunden, Milchantikörper

gegen nur ein Milcheiweiß jedoch auch in der Kontrollgruppe. Wenn klinisch eine Milchallergie ausgeschlossen werden kann, dann ist der Nachweis verschiedener Antikörper gegen Milcheiweiße, Rinderserum und Rindergammaglobulin als diagnostischer Hinweis auf die Diagnose gliadin-induzierte Cöliakie zu werten, auch dann, wenn sich Gliadinantikörper im Ouchterlonytest nicht darstellen. Da die Milchantikörper wahrscheinlich sekundäres Ereignis sind, ist ihr Nachweis wohl mit einem positiven Resorptionstest zu vergleichen.

Literaturverzeichnis

(1) Gee, S.J.: St.Bart.'s Hosp. Rep. (London) 24/17 (1888)

(2) Herter, C. A.: Infantilism from chronic intestinal infection. New York, Macmillan Company, 1908

(3) Heubner, O.: Jb. Kinderheilk. 70, 667 (1909)

(4) Howland, J.: Trans. Amer. Pediatr. Soc. 11,15 (1921)

(5) Haas, S. V.; Amer. J. Dis. Childr. 28, 421 (1924)

(6) Fanconi, G.: Beih. Jb. Kinderheilk. H. 21 (1928)

(7) Kerely, C. G. and H. Craig: Amer. J. Dis. Childr. 28, 520 (1924), Zit. nach Krainick.

(8) Verzar, F. u. L. Lászt: Pflügers Arch. 236, 693 (1935); 237, 483 (1936)

(9) Brown, A.: Arch. Dis. Child. 24, 99 (1949)

(10) Fanconi, G., E. Uehlinger, C. Knauer: Wien. Med. Wschr. 1936 II, 753.

(11) Anderson, D. H.; J. Pediatr. 15, 763 (1939)

(12) Anderson, D. H.: J. of Pediatr. 30, 564 (1947)

(13) Sheldon, W.: Arch. Dis. Childh., 24, 81 (1949)

(14) Lowe, C. U. and C. D. May: Amer. J. Dis. Childr. 81, 81 (1951)

(15) Haas, S. V. and M. P. Haas: Postgr. Med. (Minneapolis) 7, 239 (1950)

(16) Dicke, W. K.: Coeliakie, Thesis, Utrecht 1950

(17) van de Kamer, J.H., H. A. Weijers und W. K. Dicke: Acta paediatr. (Stockh.) 42, 223 (1953)

(18) Woychik, J. H., J. A. Boundy and R. J. Dimler: Arch. Biochem. 94, 477, 1961

(19) Berger, E.: Suppl. ad Ann. paediatr. Basel, Bd. X, 67 (1958)

(20) Berger, E. und E. Freudenberg: Ann. paediat. Basel 192, 346 (1959)

(21) Berger, E. und E.Freudenberg: Ann. paediat. Basel 196, 238 (1961)

(22) Boyden, S. V.: J. exp. Med. 93, 107 (1951)

(23) Ouchterlony, Ö.: Acta path. microbiol. scand. 25, 186 (1948)

(24) Krainick, H. G., G. Mohn und H. H. Fischer: Helv. paediat. Acta 14: 124-141 (1959)

(25) Frazer, A. C., Fletcher, R. F., Ross, C. A. C., Shaw, B., Sammons H. G. and Schneeder, R.: Lancet ii : 252-255 (1959)

(26) Frazer, A. C.: Ann. paediat. 197, 368 (1961)

(27) Weijers, H. A. und van de Kamer, J. H.: Acta paediat. 44, 536, 1955

(28) Grüttner, R.: Klin. Wschr. 37, 237/1959

(29) Bolt, R.J., Pollard, H. M. and Standaert, L.: New Engl. J. of Med. 259 (1958)

(30) Doniach, I. and Shiner, M.: Gastroenterology 33, 71 (1957)

(31) Rubin, C. E., Brandborg, L. L., Flick, A. A., Parmentier, C., Phelps, P. and Niel, S. van: J. clin. Invest. 39: 1023 (1960)

(32) Shiner, M.: Excerpta Medica, Amsterdam 623 (1961)

(33) Rubin, C. E., L. L. Brandborg, P. C. Phelps, H. C. Taylor: Gastroenterology 38, 28/1960

(34) Yardley, J. H., Bayless, T. M., Norton, J. H. and Hendrix, T. R.: New Engl. J. Med. 267, 1173 (1962)

(35) Carter, C. Sheldon, W. and Walker, C.: Ann. hum. Genet. 23: 266 (1959)

(36) Dobbins, W. O., L. L. Brandborg, A. L. Flick, R. A. Parkins, J. S. Trier and C. E. Rubin: Amer. J. dig. Dis. 9, 785 (1964)

(37) Berger, H.: Ann. paediat. 197, 352 (1961)

(38) Käser, H.: Ann. Paediat. 197, 320 (1961)

(39) Booth, C. C.: Der Internist, 7. Jg., 5, 197 (1966)

(40) Allen, Th. und M. Vest: Zeitschr. f. Kinderheilk. 97, 75 (1966)

(41) Silvermann, F. N., H. C. Shirkey: Pediat. 15, 143 (1955)

(42) Weijers, H. A., Drion E. F. and van de Kamer, J. H.: Acta paediat. 49/615 (1960)

(43) Weijers, H. A., van de Kamer, J. H.: Acta paed. 44, 536 (1955)

(44) Grüttner, R. et al.: Klin. Wschr. 37, 237 (1959)

(45) Hottinger, A.: Ann. paediat. Vol. 197, 5, 410 (1961) Diskussionsbeitrag

(46) Sheldon, W. and Simpkiss, M.: Ann. paediat. 197, 363 (1961)

(47) Bürgin-Wolff, A. und E. Berger: Experientia (Basel) 19, 22 (1963)

(48) Berger, E., A. Bürgin-Wolff, A. und E. Freudenberg: Klin. Wschr. 42: S. 788, 1964

(49) Pokorná, M., J. Sourek und J. Svejcar: Helv. paediat. Acta vol. 18, Fasc. 5, 393 (1963)

(50) Freudenberg E. und A. Bürgin-Wolff: Zeitschr. f. Kinderheilk. 93, 46 (1965

(51) Osborne, T. B.: Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden II. Band, S. 270: Urban u. Schwarzenberg 1910.

(52) Heiner, D. C., M. E. Lahey, J. F. Wilson, J. W. Gerrard, H. Schwachman and P. T. Khaw: J. Pediat. 61, 813 (1962)

(53) Taylor, K. B., D. L. Thomson, S. C. Truelove, and R. Wright: Brit. med. J. 1961/II, 1727

(54) Alarcon-Segovia, D., T. Herkskovic, K. G. Wakim, P. A. Scudamore: Amer. J. Med. 36, 485 (1964)

(55) Kivel, R. M., D. H. Kearns and D. Liebowitz: New Engl. J. Med. 271, 769 (1964)

(56) Immonen, P.: Acta paed. Scandinavica Suppl. 159; 104 (1965)

(57) Berglund, G.: Acta paed. Scand. Suppl. 159: 106 (1965)

(58) Bürgin-Wolff, A. und M. Just: Schweiz. med. Wschr. 93, 760 (1963)

(59) Prader, A.: Pädiat. und Pädol. 1, 66 (1965)

(60) Arthur, A. B.: Arch. Dis. Childh. 41, 519 (1966)

(61) L i f s c h i t z ,F., A. P. K l o t z and G. H. H o l m e n : Amer. J. Dig. 10, 47 (1965)

(62) M i e t e n s , C.: Zeitschr. f. Kinderheilk. 98, 254 (1967)

(63) K l e i n b a u m , H.: Mschr. Kinderheilk. 113, 642 (1965)

(64) H u b b l e , D. and S. L i t t l e j o h n : Arch. Dis. Childh. 38, 476 (1963)

LEBENSLAUF

Karsten Harms, geb. 25. 8. 1936 in Berlin, als drittes von neun Kindern des Universitätsprofessors Dr. Heinrich Harms und seiner Frau Brigitte, geb. Niethammer. Nach Schulbesuchen in Berlin und Bonn, Reifeprüfung 1956 in Tübingen. Dort Medizinstudium bis zum Physikum 1958. Nach Semestern in Erlangen und Genf, 1962 medizinisches Staatsexamen in München. Von 1962 bis 1964 Medizinalassistent in Münchner Krankenhäusern. 1964 Beginn mit der Kinderfacharztausbildung im Kinderkrankenhaus München-Schwabing.

1962 Heirat mit Johanna Spring.

1963, 1965 und 1967 Geburt der Kinder Christine, Martin und Arwed.

N a c h w o r t

Meinem Lehrer, Herrn Professor Hilber, danke ich für Anregungen und laufende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.